



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

ARGENTINA SANTOS DE SÁ

**AVALIAÇÃO DE PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA O REGISTRO
DE MEDICAMENTO NO BRASIL: UMA FERRAMENTA PROATIVA DE
FARMACOVIGILÂNCIA**

BRASÍLIA
2019

ARGENTINA SANTOS DE SÁ

AVALIAÇÃO DE PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA O REGISTRO DE
MEDICAMENTO NO BRASIL: UMA FERRAMENTA PROATIVA DE
FARMACOVIGILÂNCIA

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientador:
Prof. Dr. Gislei Frota Aragão

Coorientadora:
Fernanda Simioni Gasparotto, MSc

BRASÍLIA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S11a Sá, Argentina Santos de.
Avaliação de plano de farmacovigilância para o registro de medicamento no Brasil : uma ferramenta proativa de farmacovigilância / Argentina Santos de Sá. – 2019.
79 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Gislei Frota Aragão.

Coorientação: Profa. Ma. Fernanda Simioni Gasparotto.

1. Vigilância Sanitária. 2. Farmacovigilância. 3. Segurança do paciente. 4. Registro de
Produtos. 5. Gestão de Risco. I. Título.

CDD 615.1

ARGENTINA SANTOS DE SÁ

AVALIAÇÃO DE PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA O REGISTRO DE
MEDICAMENTO NO BRASIL: UMA FERRAMENTA PROATIVA DE
FARMACOVIGILÂNCIA

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: _____ / _____ / _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profª. Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Demétrius Fernandes do Nascimento
Universidade Federal do Ceará (UFC)

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, Paulo Ricardo, e à minha mãe, Joana Maria (*in memoriam*), meus exemplos de existência simples e digna.

À minha segunda mãe, Francisca Santos de Sá, que sempre me apoiou e acreditou em mim.

Aos meus filhos, Antônio Victor, Ana Vitória e Helena Maria, bênçãos de Deus em minha vida.

A Alexandre Victor, cuja companhia tem me impulsionado a alçar voos cada vez mais ousados.

Aos meus irmãos e irmãs cada um com suas peculiaridades, mas todos presentes na massa que constrói o que somos como família.

Aos amigos queridos, meus compadres Gardênia, Henrique e Conceição, que me alimentaram o corpo quando tive fome e o espírito quando me senti só.

Aos meus afilhados e afilhadas, a quem gostaria de inspirar sempre a buscar crescimento pessoal sem prejudicar ninguém.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que, por amor, tem realizado grandes coisas em minha vida.

À minha família, que me apoiou e fortaleceu na jornada.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e gestores, que viabilizaram minha participação no curso.

À Universidade Federal do Ceará – UFC, que ofereceu a oportunidade desse Mestrado Profissional.

Ao amigo José Romério Rabelo Melo, que contribuiu para tornar mais digno o meu trabalho.

À equipe de Farmacovigilância da Anvisa, pelo carinho, amizade e apoio.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Gislei Frota Aragão, pelo acolhimento, dedicação e orientações.

À amiga e coorientadora, Fernanda Simioni Gasparotto, MSc, pela amizade, apoio e contribuições desde a elaboração do projeto até a escrita da Dissertação.

À coordenação do curso, por nos oferecer excelentes professores.

Aos professores, que transmitiram conhecimentos sempre de forma agradável.

Aos colegas da turma, pelo apoio e parceria que vivenciamos durante o curso.

Aos participantes da banca, por contribuírem com sugestões relevantes.

Enfim, a todos que, direta ou indiretamente, estiveram comigo nessa jornada.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar, mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Todo medicamento, não obstante os benefícios, apresenta potencial para causar danos, os quais podem ser evitados ou minimizados assegurando-se a qualidade, a segurança e a eficácia no momento do registro, e o uso racional no pós-registro. Historicamente, a farmacovigilância teve foco no pós-registro, mas à medida que a ciência e a legislação evoluíram, precisou avançar para uma abordagem com caráter preventivo, incluindo um olhar desde o pré-mercado, com vistas a estabelecer estratégias de gerenciamento de riscos a serem implementadas no pós-mercado. Nesse contexto se insere o Plano de Farmacovigilância (PFV), que traz as especificações de segurança e a descrição do sistema de gerenciamento de risco que a empresa adotará para monitorar o uso do produto no pós-registro. No Brasil, o PFV é exigido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) às empresas pleiteantes de registro de medicamentos novos e a avaliação é realizada pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM). Durante a análise, a GFARM confere se as ações de farmacovigilância propostas pelas empresas para monitoramento dos produtos no pós-mercado são aceitáveis frente aos riscos identificados e potenciais, ou se há necessidade de solicitação de ações adicionais. Este trabalho tem como objetivo verificar se os Planos de Farmacovigilância apresentados pelos detentores de registro de medicamentos no Brasil, no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017, apresentam medidas de mitigação dos riscos suficientes para o controle ou eliminação desses riscos no mercado brasileiro. Para isso, realizou-se estudo descritivo das exigências exaradas às empresas farmacêuticas a partir das análises de PFV no período estabelecido. Trata-se de um estudo transversal, descritivo, retrospectivo, com abordagem quali-quantitativa, com amostragem por conveniência, onde utilizou-se como amostra global 63 (sessenta e três) PFV analisados no período estabelecido, e como amostra final 52 (cinquenta e duas) exigências exaradas a partir das análises desses planos. A análise de dados se deu por estatística descritiva, utilizando-se ferramentas estatísticas do Excel®. Como resultados, observou-se que dos 63 (sessenta e três) planos analisados no período, 11 (onze) foram aprovados sem exigências, somente com recomendação de monitoramento pós-mercado, e 52 (cinquenta e dois) geraram alguma exigência para a empresa. Assim, observou-se no presente estudo um percentual de 82,54%

de Planos de Farmacovigilância com necessidade de ajustes. Quanto ao perfil qualitativo das exigências exaradas, observou-se que as 52 (cinquenta e duas) exigências contemplavam 107 (cento e sete) itens solicitados, distribuídos em 15 (quinze) categorias. Entre essas categorias, a que se refere a adequações de texto de bula foi predominante, presente em 45 (quarenta e cinco) das 52 (cinquenta e duas) exigências avaliadas no estudo. Considerando-se que a bula é o principal instrumento de comunicação dos riscos para pacientes e prescritores, é primordial que traga as informações mais adequadas e completas possíveis. A partir dos resultados obtidos neste trabalho, conclui-se que os Planos de Farmacovigilância apresentados pelos detentores de registro de medicamentos no Brasil, no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017, em sua maioria, não apresentaram medidas de mitigação dos riscos suficientes para o controle ou eliminação desses riscos no mercado brasileiro. Isso destaca a importância da análise pré-mercado desses planos como ferramenta proativa de farmacovigilância, favorecendo a minimização dos riscos no pós-mercado.

Palavras-chave: Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. Segurança do paciente. Registro de Produtos. Gestão de Risco.

ABSTRACT

Every drug, despite its benefits, has the potential to cause harm, which can be avoided or minimized by ensuring quality, safety and efficacy at registration, and rational post-registration use. Historically, pharmacovigilance has focused on post-registration, but as science and legislation have evolved, it has needed to move towards a precautionary approach, including a pre-market look at establishing risk management strategies to be implemented in the aftermarket. In this context comes the Pharmacovigilance Plan (PFV), which provides the safety specifications and the description of the risk management system that the company will adopt to monitor the post-registration use of the product. In Brazil, the PFV is required by the National Health Surveillance Agency (Anvisa) from the new drug registration companies and the evaluation is carried out by the Pharmacovigilance Management (GFARM). During the review, GFARM checks whether pharmacovigilance actions proposed by companies for post-market product monitoring are acceptable in light of identified and potential risks, or if additional actions are required. The objective of this paper is to verify if the Pharmacovigilance Plans presented by the drug registration holders in Brazil, from July 1st to December 31st, 2017 present sufficient risk mitigation measures to control or eliminate these risks in the Brazilian market. To this end, a descriptive study of the requirements of GFARM to the pharmaceutical companies based on PFV analyzes during the established period was performed. This is a cross-sectional, descriptive, retrospective study, with a qualitative and quantitative approach, with convenience sampling, using 63 (sixty three) PFV analyzed as a global sample and a final sample of 52 (fifty two) requirements drawn from the analysis of these plans. Data analysis was performed using descriptive statistics, using Excel[®] statistical tools. As a result, it was observed that of the 63 (sixty three) plans analyzed in the period, 11 (eleven) were approved without requirements, only with post-market monitoring recommendation, and 52 (fifty two) generated some requirement for the company. Thus, in the present study, a percentage of 82.54% of Pharmacovigilance Plans requiring adjustments were observed. Regarding the qualitative and quantitative profile of the requirements, it was observed that the 52 (fifty two) requirements included 107 (one hundred and seven) requested items, distributed in 15 (fifteen) categories. Among these categories, the one that refers to

the textual adequacy of package insert was predominant, present in 45 (forty five) of the 52 (fifty two) requirements evaluated in the study. Considering that the package leaflet is the main risk communication instrument for patients and prescribers, it is essential to bring the most adequate and complete information possible. From the results obtained in this work, it can be concluded that the Pharmacovigilance Plans presented by the drug registration holders in Brazil, from July 1st to December 31st, 2017, showed no sufficient risk mitigation measures to control or eliminate these risks in the Brazilian market. This highlights the importance of pre-market analysis of these plans as a proactive pharmacovigilance tool, favoring post-market risk minimization.

Keywords: Health Surveillance. Pharmacovigilance. Patient Safety. Product Registration. Risk Management.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ilustração da posição da Gerência de Farmacovigilância (GFARM) na atual estrutura da Anvisa.....	16
Figura 2 – Principais marcos históricos da farmacovigilância (Parte 1).....	25
Figura 3 (Continuação da Figura 2) – Principais marcos históricos da farmacovigilância (Parte 2).....	26
Gráfico 1 – Distribuição mensal do número de Planos de Farmacovigilância aguardando análise da GFARM no período de 1/7/2017 a 31/12/2017.....	59
Gráfico 2 – Distribuição do número de Planos de Farmacovigilância quanto à análise e emissão de exigências no período de 1/7/2017 a 31/12/2017.....	60
Gráfico 3 – Distribuição do número de itens solicitados por exigência, no período de 1/7/2017 a 31/12/2017.	64
Quadro 1 - Etapas do gerenciamento de risco.	41
Quadro 2 - Desenvolvimento do Plano de Gerenciamento de Risco.	42
Tabela 1 – Distribuição quantitativa de Planos de Farmacovigilância no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017.	58
Tabela 2 – Distribuição quali-quantitativa dos itens solicitados pela GFARM nas exigências encaminhadas às empresas farmacêuticas no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017.	65

SIGLÁRIO

AC – Antes de Cristo

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEE – Comunidade Econômica Europeia

CHMP - Comitê de Medicamentos para Uso Humano

CIOMs - Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas

CNMM - Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos

DICOL – Diretoria Colegiada

DOU – Diário Oficial da União

DRM - Detentores de Registro de Medicamentos

EMA - *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

Gesef - Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança

GFARM – Gerência de Farmacovigilância

GGMED - Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

GGMON - Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária

GPBIO - Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos

ICH - *International Conference on Harmonisation*

IFA - Insumo Farmacêutico Ativo

IN – Instrução Normativa

MHRA - *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

MS/SVS – Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância em Saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PE – Planejamento Estratégico

PFV – Plano de Farmacovigilância

PMR – Plano de Minimização de Risco

PNM – Política Nacional de Medicamentos

PNS – Plano Nacional de Saúde

POP – Procedimento Operacional Padrão

PPA – Plano Plurianual

RAM – Reação Adversa a Medicamento

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

REMS - *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*

RMP - *Risk Management Plan*

RPF - Relatório Periódico de Farmacovigilância

SNFMM - Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia

SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

UMC - *Uppsala Monitoring Centre*

US – *United States*

WHA - *World Health Assembly*

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Marcos históricos da farmacovigilância	24
2.2 Gestão de risco em farmacovigilância	40
2.4 Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco	44
3 JUSTIFICATIVA	50
4 OBJETIVOS.....	53
4.1 Objetivo geral	53
4.2 Objetivos específicos	53
5 MATERIAIS E MÉTODOS	54
5.1 Desenho do estudo	54
5.2 Delimitação do tema e seleção da amostra	54
5.3 Análise de dados.....	55
5.4 Redução do passivo de PFV aguardando análise da GFARM	55
5.5 Estudo descritivo das ações adicionais de farmacovigilância solicitadas às empresas pleiteantes de registro	55
5.6 Revisão e atualização do Procedimento Operacional Padrão (POP)	56
5.7 Aspectos éticos.....	56
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
6.1 Redução do passivo de Planos de Farmacovigilância aguardando análise da GFARM.....	57
6.2 Distribuição quantitativa dos Planos de Farmacovigilância analisados no período, quanto à emissão de exigências sanitárias	59
6.3 Estudo descritivo das exigências exaradas a partir das análises de Planos de Farmacovigilância, no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017	60

6.3.1 Perfil qualitativo	61
6.3.2 Perfil quantitativo	64
6.4 Revisão do Procedimento Operacional Padrão (POP) - Produto.....	66
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
8 CONCLUSÃO	70
REFERÊNCIAS	71
ANEXOS	77

1 INTRODUÇÃO

Todo medicamento, não obstante os benefícios, apresenta potencial para causar danos. Esses danos podem ser evitados ou minimizados assegurando-se a qualidade, a segurança e a eficácia no momento do registro e o uso racional no pós-registro (WHO, 2004).

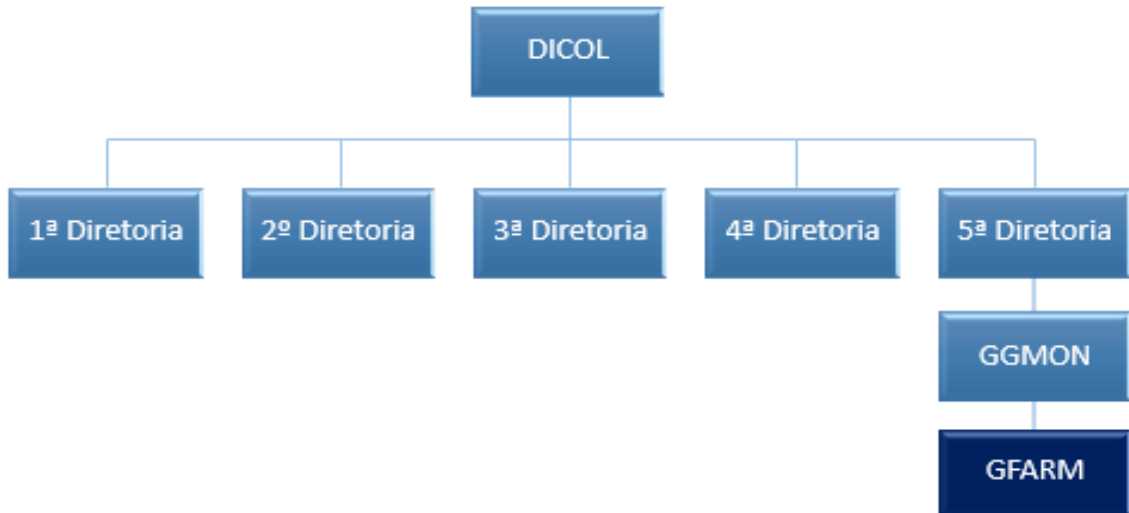
Cabe ao Estado garantir à população o acesso a medicamentos seguros e eficazes, em consonância com o mandamento constitucional que estabelece a saúde como um direito de todos (BRASIL, 1988).

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS (2005), para que um novo medicamento seja aprovado pela autoridade regulatória nacional exige-se que consiga demonstrar evidências suficientes de que apresenta boa qualidade e é eficaz e seguro para o objetivo ou objetivos para os quais é proposto.

Com o objetivo de normatizar e criar mecanismos de controle de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária no Brasil, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Lei 9.782/1999. Trata-se de uma autarquia pública federal, sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, cuja atuação tenta equilibrar os interesses sociais e comerciais, garantindo o acesso da população a bens e serviços na área da saúde com segurança, eficácia e qualidade (BRASIL, 1999).

Desde a fundação da Anvisa, o Regimento Interno da Agência estabeleceu na sua estrutura uma área responsável pela farmacovigilância. De acordo com o atual regimento, estabelecido pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 255, de 10 de dezembro de 2018, essa área corresponde à Gerência de Farmacovigilância (GFARM), conforme mostrado na Figura 1. O Art. 4º desse regimento estabelece a estrutura organizacional da Anvisa, colocando as cinco diretorias compondo a Diretoria Colegiada (DICOL). O parágrafo 12 do referido artigo elenca as unidades administrativas subordinadas à Quinta Diretoria, onde o inciso I cita a Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), e o item "b" desse inciso apresenta a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) como subordinada à GGMON.

Figura 1 - Ilustração da posição da Gerência de Farmacovigilância (GFARM) na atual estrutura da Anvisa.



Fonte: Elaborada a partir de informações constantes do Regimento Interno da Anvisa (RDC 255/2018).

A área de farmacovigilância da Anvisa, atualmente denominada Gerência de Farmacovigilância (GFARM), sedia o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos – CNMM, desde 7 de maio de 2001, quando foi aprovada a Portaria do Ministério da Saúde nº 696. Essa portaria destaca a necessidade de viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, de implementação da Política Nacional de Medicamentos definida pela Portaria 3.916/98, e estabelece como prioridade o desenvolvimento de ações de farmacovigilância, visando assegurar o uso racional de medicamentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

As ações e atividades da GFARM são pautadas no conceito de farmacovigilância, definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (OMS, 2002).

Assim, a GFARM atua na identificação, avaliação, monitoramento e prevenção da ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os riscos por eles causados.

Para o escopo deste trabalho, destacam-se as competências da GFARM previstas nos incisos I, II, V, VI, VII, XI, XII e XIII do Artigo 185 do atual Regimento Interno da Anvisa, as quais correspondem, respectivamente, a:

- ✓ Promover, em âmbito nacional, a vigilância de eventos adversos relacionados a medicamentos;
- ✓ Propor, planejar e coordenar a formulação e implementação das diretrizes, regulamentos e das normas técnicas e operacionais de Farmacovigilância;
- ✓ Definir e implementar sistemática operacional para controle de risco concernente a questões de Farmacovigilância;
- ✓ Contribuir para o monitoramento do perfil de segurança e efetividade de medicamentos;
- ✓ Articular e promover integração e intercâmbio com estabelecimentos produtivos, instituições públicas governamentais e não-governamentais, nacionais e internacionais, com vistas a coordenar as ações de gestão de eventos adversos a medicamentos;
- ✓ Propor ações em situações de crise ou emergência que envolvam segurança dos usuários de medicamentos;
- ✓ Promover e estimular a propagação de conhecimentos relacionados à Farmacovigilância; e
- ✓ Estabelecer comunicação periódica com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), parceiros, setor regulado e população sobre ações e atividades em Farmacovigilância (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

Em 2009, ocorreu um grande marco para a regulamentação em farmacovigilância no Brasil, com a publicação dos Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos, onde constam a RDC 04/2009 e a Instrução Normativa 14/2009. A Gerência de Farmacovigilância atuou na articulação e elaboração desses guias, por meio dos quais a Anvisa, diante do compromisso de oferecer à população medicamentos seguros e eficazes, estabeleceu normas de

farmacovigilância a serem cumpridas pelos detentores de registro de medicamento durante todo o processo relacionado ao ciclo de vida dos medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Para cumprir uma das determinações constantes dessas normas, no processo de registro de medicamentos na Anvisa as empresas pleiteantes submetem, como requisito parcial para obtenção do registro, um documento de segurança elaborado pela empresa e denominado Plano de Farmacovigilância (PFV). Quando as medidas de gerenciamento do risco envolvem ações adicionais às de rotina de farmacovigilância, o Plano de Farmacovigilância é acrescido de um tópico referente ao Plano de Minimização de Risco (PMR). A exigência desses documentos está estipulada nas normas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos (RDC 04/2009 e IN 14/2009), e nas normas de registro de medicamentos (RDC 55/2010 e RDC 60/2014).

A análise do Plano de Farmacovigilância no processo de registro de medicamento é realizada pela Gerência de Farmacovigilância e faz parte do esforço da farmacovigilância na promoção de um equilíbrio satisfatório entre os benefícios e os riscos, dentro das condições especificadas de uso do produto, podendo propor ajustes e intervenções pertinentes, oportunas e tempestivas. Essa análise envolve principalmente a identificação prévia dos importantes riscos relacionados ao uso do produto e o estabelecimento de estratégias de gerenciamento, prevenção e mitigação desses riscos, a serem implementadas após a autorização do registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

A análise desses documentos passou a ser realizada pela GFARM a partir de fevereiro de 2010, quando se completou o prazo de um ano estabelecido na RDC 04/2009 para adequação das empresas à nova legislação. Conforme a pertinência, essa análise ocorria ora no processo de registro, se solicitada pelas áreas de registro, ora no pós-registro, quando do monitoramento dos produtos registrados. Contudo, em 28 de dezembro de 2016, foi publicada a Lei 13.411, a qual entrou em vigor em 27 de março de 2017. Essa lei alterou as leis 6360/76 e 9782/99 e, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro, estabeleceu prazos a serem respeitados pelas áreas da Anvisa envolvidas na análise de registro e pós-registro. Diante disso, a análise de Planos de Farmacovigilância passou a ser obrigatória no

processo de registro de medicamentos novos, a partir do final de março de 2017, com prazos estabelecidos na Lei 13.411/2016 (BRASIL, 2016).

Durante a análise desses documentos no processo de registro, a GFARM avalia as ações de farmacovigilância propostas pela empresa para gerenciar cada risco relacionado ao uso do medicamento. Essa análise é realizada de acordo com o Procedimento Operacional Padrão (POP) de análise de Planos de Farmacovigilância e de Minimização de Risco da Gerência de Farmacovigilância da Anvisa, o qual se baseia na diretriz para Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco constante na legislação brasileira de farmacovigilância atual (IN 14/2009) e em referências internacionais, notadamente as informações dos sites das agências *Food and Drug Administration (FDA)* e *European Medicines Agency (EMA)*.

Quando, na análise pela equipe da GFARM, se identificam distorções, pouca informação ou mesmo ausência de atividades mais diretamente ligadas à minimização do risco sanitário, é emitida uma exigência às empresas pleiteantes do registro, determinando apresentação de ações corretivas ou adicionais a esses planos, que ficam no *status* de “Em exigência”.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Entre os diversos desafios que a saúde pública enfrenta, um de grande importância é a utilização racional de medicamentos. Apesar do avanço da farmacovigilância e do desenvolvimento de medicamentos modernos, os efeitos nocivos, conhecidos ou não, de medicamentos comercializados ainda acarretam grande impacto na saúde dos indivíduos (FIGUEIREDO *et. al.*, 2005; WHO, 2004).

Os medicamentos modernos mudaram a forma como as doenças são geridas e controladas. No entanto, apesar de todos os seus benefícios, a evidência continua a mostrar que as reações adversas a medicamentos (RAM) são uma causa comum, mas muitas vezes evitável, de doenças, deficiências e até mesmo morte (FIGUEIREDO *et. al.*, 2005; WHO, 2004).

De acordo com Lucchese (2001), o medicamento é um bem social. Essa concepção derivou da reforma sanitária, consagrada na VII Conferência Nacional de Saúde (1980), e consolidada na Constituição de 1988 e na Lei Complementar 8080, de 1990. A universalização impulsionou a industrialização e ensejou a produção, em larga escala, de amplo leque de produtos, dentre esses os medicamentos, para atender as exigências e necessidades de saúde da população. Assim, o medicamento deve ser entendido como um bem público, cujo acesso deve ser tutelado pelo Estado. Entretanto, essa concepção é conflitante com as práticas do mercado.

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS (2005), os critérios de qualidade e eficácia devem ser atendidos antes de qualquer consideração quanto à aprovação de um medicamento. A questão da segurança, embora ainda seja menos exata, necessita de análise por parte dos reguladores para decidir quanto aos limites aceitáveis de segurança. Isso porque há possibilidade de que eventos adversos raros, porém graves, não sejam identificados na fase de desenvolvimento do medicamento, anterior ao registro. Ou seja, são bem conhecidas as limitações dos dados de segurança de medicamentos na fase pré-comercialização, sendo agravadas pela crescente pressão exercida sobre os reguladores de medicamentos por parte da indústria farmacêutica para abreviar o tempo de análise para a liberação de novos medicamentos.

Os medicamentos são disponibilizados no mercado após ensaios clínicos envolvendo número reduzido de pacientes. Assim, a análise de segurança pré-mercado, com previsão de atividades de monitoramento adequadas ao perfil de risco no pós-mercado é imprescindível para o gerenciamento do risco do uso dos medicamentos registrados (DIECK; SHARRAR, 2013; OPAS, 2005).

O monitoramento pós-mercado possibilita uma visão das condições reais de uso pela população. A experiência tem demonstrado que muitas reações adversas, interações e outros fatores de risco só aparecem após a disponibilização do medicamento para uso pós-mercado. Ou seja, o uso de medicamentos tem um risco inerente, pode ser insignificante ou aceitável em relação à ação terapêutica do fármaco, ou pode necessitar de ações específicas de minimização, para prevenção e reparo de danos (WHO, 2004).

Além disso, nem todos os riscos podem ser conhecidos antes de um medicamento ser comercializado, pois nem os testes em animais nem os ensaios clínicos em pacientes são suficientes para revelar todos os possíveis efeitos colaterais do medicamento. Estes só poderão ser conhecidos quando a droga for administrada a grande número de pacientes por período considerável (WHO, 2004).

O conhecimento relativo ao perfil de segurança de um medicamento pode ser alterado durante o tempo, devido à expansão do seu uso em termos de características dos pacientes e pelo número de pacientes expostos. Assim, a relação entre benefício e risco de um medicamento pode ser aprimorada por meio da redução dos riscos aos pacientes pela implementação de medidas eficazes de farmacovigilância, especialmente se forem estabelecidas de forma oportuna, como no processo de registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O equilíbrio entre benefício e risco é um aspecto fundamental do perfil de um medicamento ao longo do seu ciclo de vida e constitui a base para tomada de decisões regulamentares. É essencial e determinante para as autoridades competentes poderem autorizar o registro, representando importante desafio na análise do registro de medicamentos e no monitoramento pós-registro. Ou seja, o conhecimento do perfil benefício-risco é imprescindível para se determinar a necessidade de delinear medidas adicionais de minimização do risco no plano de gestão de riscos. Isso é oportuno ocorrer ainda na fase pré-mercado, por meio do

caráter preventivo da farmacovigilância (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Quando o medicamento é disponibilizado para uso pela população, esse equilíbrio precisa ser sustentável no uso real. Em ambos os contextos, se insere a farmacovigilância, que tem como principal objetivo prevenir ou reduzir os efeitos nocivos dos medicamentos para o paciente e melhorar as ações de saúde pública (OMS, 2002).

Um sistema de gerenciamento de risco pode ser definido como uma série de intervenções e atividades de farmacovigilância com o objetivo de identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados a medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade dessas intervenções. Nesse contexto se insere o Plano de Farmacovigilância (PFV), um documento elaborado pelas empresas no período pré-registro, contendo as informações de segurança disponíveis sobre o produto e elencando as medidas de gerenciamento para cada risco (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Se os riscos forem graves ou precisarem de monitoramento intensivo, com medidas adicionais às de rotina de farmacovigilância, a empresa informa essas medidas como um Plano de Minimização de Risco (PMR), o qual constitui um tópico dentro do Plano de Farmacovigilância. Quando as medidas de gerenciamento do risco envolvem apenas rotina padrão de farmacovigilância, como coleta espontânea de notificações sobre o produto, o PFV é suficiente e a empresa apenas informa no tópico relacionado ao PMR que as medidas de rotina de farmacovigilância são suficientes para o monitoramento dos riscos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O PFV é aplicado diante de riscos menos graves e com perfil bem estabelecido, enquanto o PMR é exigido diante de riscos graves ou com perfil de gravidade ainda não estabelecido. Como exemplos de atividades complementares, podemos citar treinamentos, materiais educativos, realização de estudos, busca ativa de casos, entre outras medidas. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

No processo de solicitação de registro de medicamentos, as empresas submetem à Anvisa o PFV e, se necessário, o PMR, elaborados com base nos estudos e que serão aplicados no monitoramento do produto no pós-mercado.

Também podem ser aplicáveis em qualquer momento no período de comercialização, diante de alterações no perfil de risco do medicamento ou de adequações nas medidas de gerenciamento.

Historicamente, a farmacovigilância teve foco no período pós-registro do ciclo de vida dos medicamentos. Ou seja, as atividades de farmacovigilância eram geralmente voltadas para o monitoramento do uso do produto já disponibilizado no mercado. Entretanto, à medida que a ciência e a legislação evoluíram, a farmacovigilância precisou avançar para uma abordagem proativa dos riscos, com um olhar desde as etapas que antecedem o registro do produto (pré-mercado), com vistas a estabelecer estratégias de gerenciamento de riscos capazes de evitar a ocorrência ou atuar oportunamente na reparação efetiva dos danos ocasionados pelo uso de medicamentos e, conseqüentemente, exigindo sistemas de gerenciamento de risco cada vez mais sofisticados (DIECK; SHARRAR, 2013; HARTFORD et al., 2006).

As ações de farmacovigilância no Brasil são amparadas por diversas legislações gerais, sendo as mais importantes: Lei Federal 6.360/76, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos; Lei Federal 9.782/99, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Portaria do Ministério da Saúde 696, de 7 de maio de 2001, que instituiu o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos – CNMM, sediado na área de farmacovigilância da Anvisa; e a Portaria de Consolidação nº 2 – MS/2017, que substituiu a Portaria do Ministério da Saúde 3916/98, que aprovou a Política Nacional de Medicamentos (PNM), onde foram estabelecidas as prioridades, entre elas a promoção do uso racional de medicamentos com o auxílio da farmacovigilância (BRASIL, 1976; 1999; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998, 2001, 2017).

De acordo com a Política Nacional de Medicamentos:

“As ações de farmacovigilância, além de tratar dos efeitos adversos, serão utilizadas, também, para assegurar o uso racional dos medicamentos. Para tanto, deverão ser desenvolvidos estudos, análises e avaliações decorrentes dessas ações, de modo a reorientar procedimentos relativos a registros, formas de comercialização, prescrição e dispensação dos produtos” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

O Planejamento Estratégico da Anvisa envolve objetivos estratégicos que se relacionam diretamente com o alcance da visão e com as diretrizes estratégicas da organização, direcionando a atuação da Anvisa durante o período previsto. Contudo, não pretendem esgotar o assunto, mas sobretudo atingir resultados duradouros, que possam resolver situações críticas e propor ações eficazes, contribuindo para o aprimoramento e fortalecimento da atuação da Agência (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

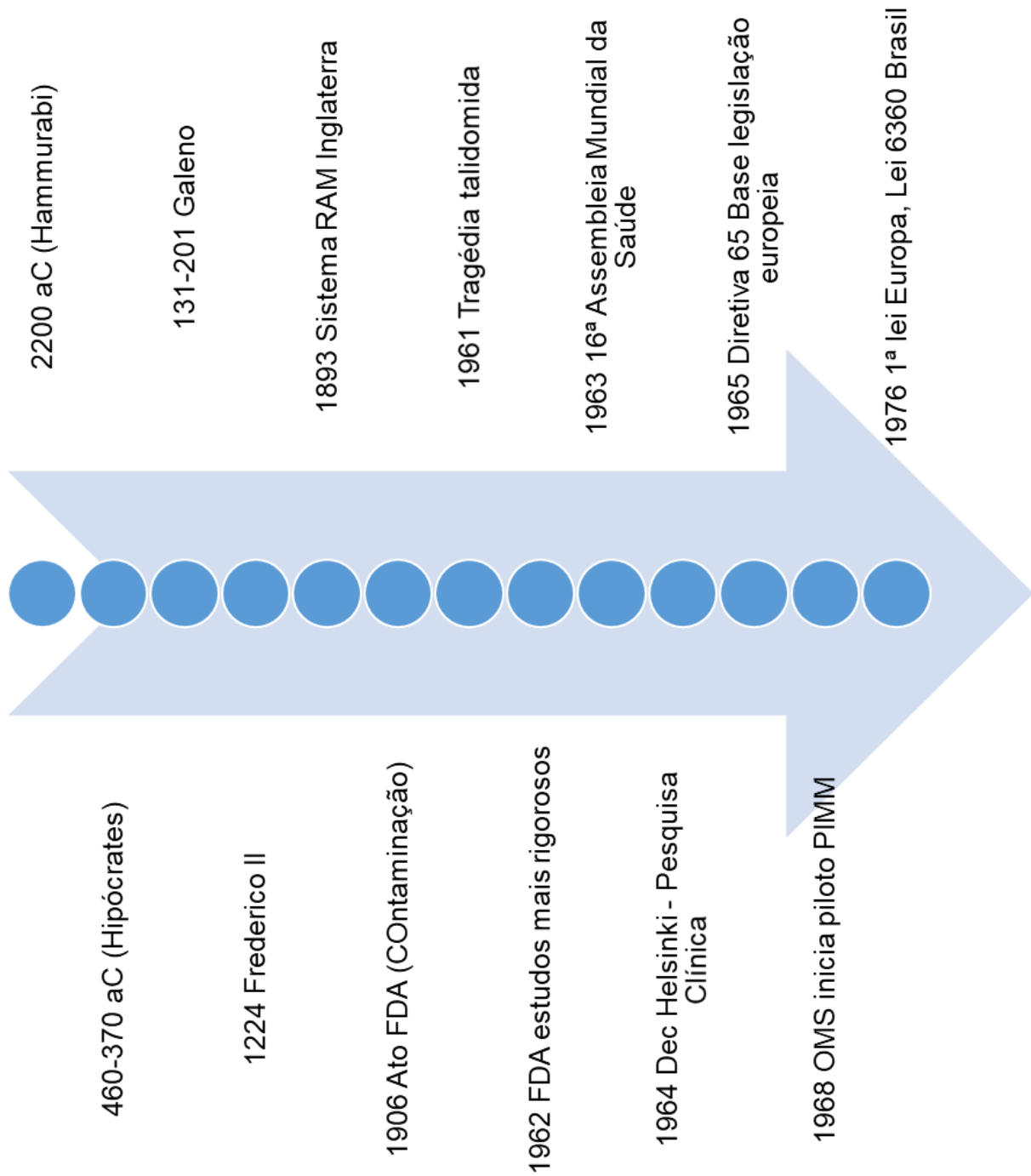
Na Anvisa, o atual ciclo de Planejamento Estratégico tem como horizonte o período de 2016 até 2019 (PE-Anvisa 2016-2019), o qual está alinhado com Plano Plurianual (PPA) e o Plano Nacional de Saúde (PNS) 2016-2019, garantindo assim a integração com esses instrumentos e facilitando a prestação de contas das metas e iniciativas presentes nesses instrumentos de gestão (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

2.1 Marcos históricos da farmacovigilância

A farmacovigilância, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (2002), é “a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”. No entanto, o cerne dessa ciência, que é a preocupação com a segurança dos medicamentos, é tão antigo quanto a história do homem e da medicina. O Código de Hammurabi da Babilônia, datado de 2200 a.C, dizia que um médico que causasse a morte de um paciente perderia as mãos. Hipócrates (460-370 a.C) preconizava "Não causem dano", e Galeno (131-201 d.C.) advertia contra os perigos das prescrições mal escritas e obscuras, bem como já fazia alusão ao potencial efeito venenoso presente em todo e qualquer fármaco (ROZENFELD, 1998; CARVALHO, 2011).

Assim, considerou-se oportuno relatar um pouco da história da farmacovigilância. As figuras 2 e 3 apresentam os principais marcos históricos da farmacovigilância a que se teve acesso durante as pesquisas para elaboração deste trabalho. Ressalta-se que não se trata de pesquisa exaustiva. Foram colocados aqui somente os tópicos considerados mais importantes em consonância com a temática do presente trabalho. Em seguida, discorre-se sobre esses marcos, tanto no panorama mundial quanto no brasileiro.

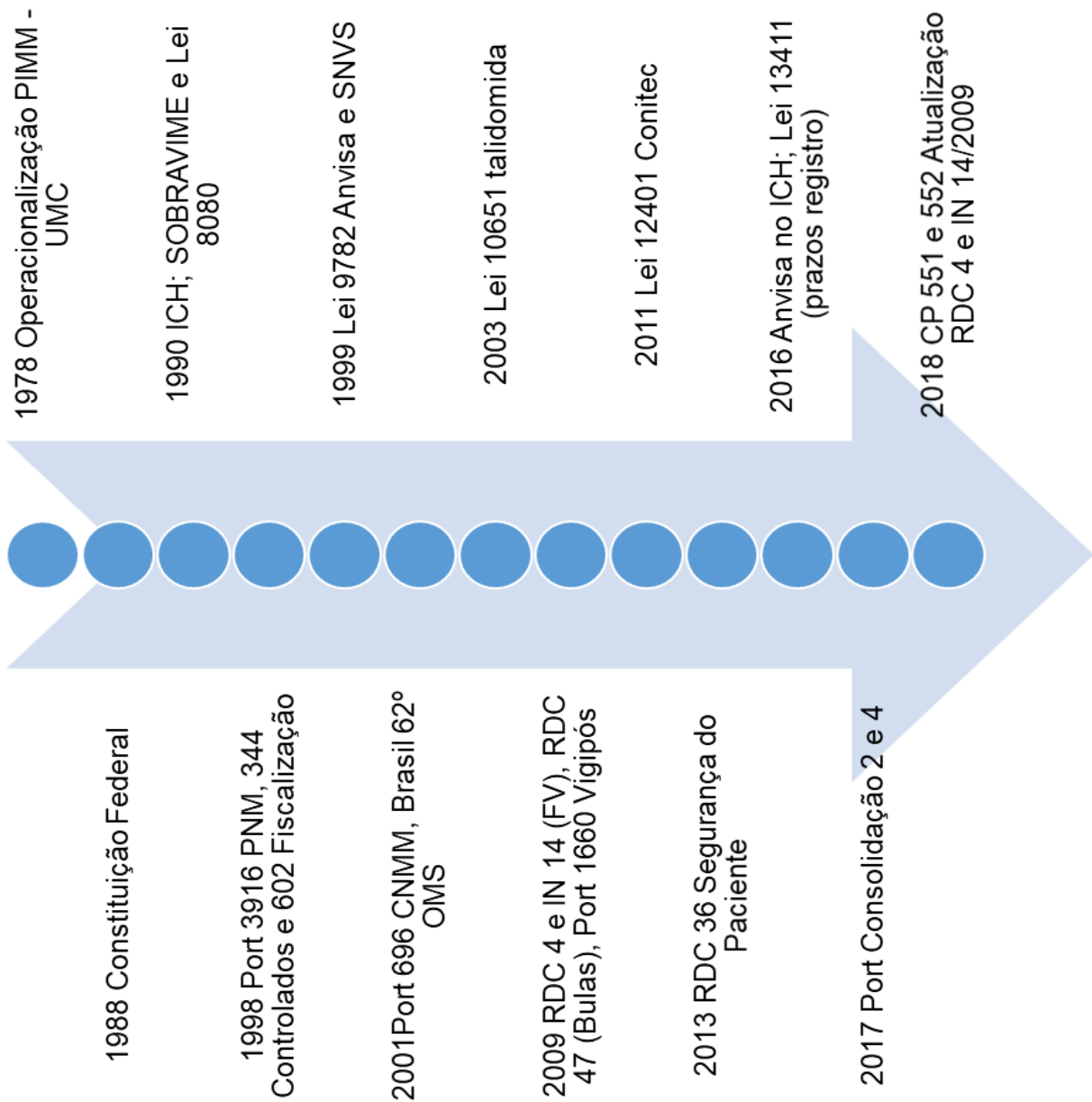
Figura 2 – Principais marcos históricos da farmacovigilância (Parte 1).



Legenda: AC (Antes de Cristo); RAM (Reação Adversa a Medicamento); FDA (*Food and Drug Administration*); Res (Resolução); CEE (Comunidade Econômica Europeia); OMS (Organização Mundial da Saúde); PIMM (Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos; UMC (*Uppsala Monitoring Centre*); CF (Constituição Federal).

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 3 (Continuação da Figura 2) – Principais marcos históricos da farmacovigilância (Parte 2).



Legenda: ICH (*International Conference Harmonization*); SOBRAVIME (Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos); SUS (Sistema Único de Saúde); PNM (Política Nacional de Medicamentos); Port (Portaria); Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária); SNVS (Sistema Nacional de Vigilância Sanitária); CNMM (Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos); OMS (Organização Mundial da Saúde); RDC (Resolução da Diretoria Colegiada); IN (Instrução Normativa); FV (Farmacovigilância); Vigipós (Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária); Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS); CP (Consulta Pública).

Fonte: Dados da pesquisa.

2.1.1 Panorama mundial

De acordo com Carvalho (2011), a primeira medida reguladora de medicamentos de que se tem conhecimento foi adotada em 1224, pelo imperador germânico Frederico II (1194-1250), que determinou que se realizasse inspeção de rotina nos medicamentos preparados pelos boticários. Em 1785 a intoxicação digitálica foi descrita pelo médico e botânico inglês Withering. Em 1848, a comprovação de adulteração de quinina importada pelo exército dos Estados Unidos motivou a aprovação de uma norma pioneira de controle de qualidade de produtos farmacêuticos.

Em 1848, a revista médica *The Lancet*, do Reino Unido, formou uma comissão para relato de casos relacionados à anestesia, após a morte de uma jovem de 15 anos durante cirurgia na unha de pododáctilo, provavelmente devido a fibrilação ventricular pelo uso de clorofórmio como anestésico. Os achados foram publicados em 1893, dando início ao sistema de notificação espontânea ou voluntária de suspeitas de reação adversa a medicamentos (RAM) na Inglaterra (CARVALHO, 2011; FORNASIER *et al.*, 2018; ROUTLEDGE, 1998).

Em 1906 o órgão regulador de medicamentos dos Estados Unidos, hoje denominado *US Food and Drug Administration* (FDA), aprovou um Ato que exigia que medicamentos fossem puros e livres de contaminação, mas ainda não havia exigência sobre a eficácia. Apesar disso, em 1922 foram descritos casos de icterícia atribuídos ao tratamento da sífilis com arsênico e em 1937 ocorreram 107 mortes pelo uso de dietilenoglicol como veículo em elixir de sulfanilamida. O caso resultou na alteração do ato original, tornando crime não informar os excipientes ou fazer propaganda falsa (CARVALHO, 2011; FORNASIER *et al.*, 2018).

Nos anos de 1950, há relatos de anemia aplástica causada pelo uso de cloranfenicol (AAGAARDA *et al.*, 2007) e de uma centena de mortos na França, após ingerir uma especialidade farmacêutica utilizada para tratar furunculose que continha estanho (BARROS, 1992).

No início da década de 1960 aconteceu a tragédia da talidomida, a qual pode ser considerada o marco moderno da farmacovigilância mundial, pois forçou as autoridades a iniciarem esforços internacionais sistemáticos para abordar questões

de segurança de medicamentos (AAGAARDA *et al.*, 2007; CARVALHO, 2011; OPAS, 2005).

Em 1961 um obstetra australiano, William McBride, relatou um aumento de 20% na malformação fetal e aparecimento de uma malformação rara até então, denominada focomelia, associadas ao uso da talidomida durante a gravidez (CARVALHO, 2011; FORNASIER *et al.*, 2018; ROUTLEDGE, 1998). O fármaco foi retirado do mercado, mas deixou para trás um trágico saldo de casos de focomelia e mortes (BARROS, 1992; CARVALHO, 2011).

Os Estados Unidos da América (EUA) foram um dos poucos países que não permitiram a comercialização da talidomida naquela época, por indicação de Frances Kelsey, pesquisadora da agência *Food and Drug Administration* (FDA), que argumentou que não havia testes suficientes. Todavia, a droga foi usada *off label* nesse país, e os casos de teratogenia por talidomida registrados naquela época nos EUA ocorreram pelo uso da medicação em gestantes em ensaios clínicos realizados por mais de mil médicos que a receberam diretamente da empresa, já que antes do episódio não existia nenhum tipo de controle governamental sobre testes clínicos (APPEL, 2010; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Após a catástrofe causada pela talidomida, a regulação de medicamentos passou a ser foco principal do FDA. A agência passou a acompanhar o desenvolvimento dos ensaios clínicos que determinam as características de segurança e eficácia de novos fármacos. A norma *New Drug Application* – emitida em 1938 na sequência do evento envolvendo a morte de mais de cem crianças pelo uso de um xarope que utilizava dietilenoglicol como solvente – foi substituída pelo *Harris-Kefauver Amendment* em 1962, com controle mais severo, onde o FDA exige dos fabricantes de medicamentos mais rigor nos estudos não clínicos e clínicos (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

Na sequência, outras normas se seguiriam: o *Bulk Pharmaceutical Chemicals Act*, de 1963, com respeito às boas práticas laboratoriais de manipulação de matérias-primas; o *Drug Abuse Control Amendment*, de 1965, sobre o controle do abuso de drogas e o *Fair Packaging and Labeling Act*, de 1966, que estabelece procedimentos para embalagens e rótulos de medicamentos (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

A partir do desastre da talidomida, se iniciaram os esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos. A maioria dos países europeus estabeleceu centros nacionais para monitorização de suspeitas de Reação Adversa a Medicamento (RAM). A décima sexta Assembleia Mundial da Saúde (1963) adotou a resolução (*World Health Assembly* - WHA 16.36, reafirmando a necessidade de ações imediatas em relação à disseminação rápida de informações sobre reações adversas a medicamentos. Isso conduziu, posteriormente, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS em 1968. Seu propósito era desenvolver um sistema aplicável na esfera internacional, para identificar previamente efeitos adversos a medicamentos desconhecidos ou pouco estudados. Em seguida, a OMS produziu um relatório técnico com base na reunião consultiva realizada em 1971. Desse começo, emergiram a prática e a ciência da farmacovigilância. As autoridades estavam cientes das necessidades futuras, em especial devido ao número de potenciais novos medicamentos em estudo nas décadas de 1970 e 1980 (AAGAARDA *et al.*, 2007; CARVALHO, 2011; FORNASIER *et al.*, 2018; OMS, 2002; OPAS, 2005).

Na Europa, em 1964, a *World Medical Association* publicou a declaração de Helsinki, em que foram fixados os padrões para a pesquisa clínica. A partir dessa declaração, a então Comunidade Econômica Europeia (CEE) reconheceu a necessidade de regulamentar os medicamentos e promulgou a diretiva nº 65/65/CEE, de 26 de janeiro de 1965. Essa diretiva constitui a base da legislação europeia de medicamentos. Em 1976 foi promulgada na Europa a primeira lei abrangente sobre fármacos (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

A partir do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS foram desenvolvidos sistemas para a coleta e avaliação de casos individuais de suspeitas de RAM para posterior junção internacional numa base central. Essa base central viabilizaria o trabalho dos órgãos reguladores nacionais de medicamentos, por meio do monitoramento, para melhorar o perfil de segurança e ajudar a evitar outras tragédias com o uso de medicamentos (OMS, 2002; OPAS, 2005).

Assim, em 1978, o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS foi operacionalizado e até os dias atuais é coordenado pelo

Uppsala Monitoring Centre (UMC) em Uppsala, Suécia, com supervisão de um comitê internacional. Esse programa proporciona fórum de discussão para os países membros e, dentre outras atividades, recebe e armazena notificações de casos individuais de suspeita de RAM. Em 2001, o Brasil foi o 62º membro oficial a ser inserido nesse programa (CARVALHO, 2011; OMS, 2002; OPAS, 2005).

Em 1990, ocorreu a criação do ICH (*International Conference Harmonization*) durante uma conferência internacional realizada na Federação Europeia de Indústrias e Associações Farmacêuticas, em Bruxelas – Bélgica (ICH, 2019).

Em 1998, o IV Grupo de Trabalho do *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) elaborou um documento de orientação denominado “Equilíbrio benefício-risco para medicamentos comercializados: Avaliação de sinais de segurança” (CIOMS, 1998). Esse documento permanece com aspectos relevantes e seus princípios são empregados até os dias atuais, pois apresenta uma orientação estruturada sobre a avaliação do equilíbrio entre benefícios e riscos dos medicamentos.

Cerca de dez anos depois, o *Committee For Medicinal Products For Human Use* (CHMP) publicou um relatório (CHMP, 2007) e um documento de reflexão (CHMP, 2008) sobre os modelos e métodos de avaliação benefício-risco disponíveis. Esses documentos focaram em melhorar a metodologia, transparência, consistência e comunicação da avaliação do perfil benefício-risco de medicamentos e uma revisão dos modelos específicos de avaliação desse perfil. As duas principais recomendações do grupo de trabalho consistiram em incorporar uma lista estruturada de critérios de benefício e risco no modelo de relatório de avaliação do CHMP e continuar a explorar metodologias para análise benefício-risco, incluindo ferramentas e métodos quantitativos e semiquantitativos. Contudo, não se trata de uma imposição para a avaliação quantitativa benefício-risco substituir a avaliação qualitativa, mas uma proposição para que as metodologias possam, na medida do possível, incorporar ferramentas que permitam diminuir a subjetividade das decisões, sem diminuir o valor da opinião dos especialistas na avaliação benefício-risco (CARVALHO, 2011; OMS, 2002; OPAS, 2005).

2.1.2 Panorama histórico no Brasil

A Constituição da República Federativa do Brasil faz menção à vigilância sanitária quando afirma, em seu artigo 196, que a saúde é um direito a ser garantido por meio de “políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos”. Aí se inserem as atividades de vigilância sanitária, que têm como preceito básico diminuir ou prevenir riscos à saúde.

Por sua vez, o artigo 197 da Constituição reforça essa necessidade de controle, ao destacar que cabe ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre a regulamentação, fiscalização e controle das ações e serviços de saúde.

O artigo 200 da Carta Magna também não deixa margem para dúvidas. Entre outras atribuições, ressalta, nos incisos I e II, respectivamente, que é competência do sistema único de saúde “controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde e participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos” e “executar as ações de vigilância sanitária (...)”. É nesse contexto que se insere a farmacovigilância (BRASIL, 1988).

Como no mundo todo, o marco moderno da farmacovigilância no Brasil é a tragédia da talidomida. Sua comercialização no Brasil se iniciou em março de 1958, já quase dois anos depois da identificação de eventos adversos na Alemanha.

Notas sobre a retirada da talidomida foram dadas pelo Diário Oficial e pelo jornal O Estado de São Paulo em agosto de 1962, quando o governo federal brasileiro, por meio do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina e Farmácia (SNFMF), cassou a licença dos produtos contendo talidomida, mediante o Termo de Inutilização do Medicamento, datado de 13 de novembro de 1962. No entanto, tal termo só se estabeleceu formalmente em 30 de junho de 1964, tendo se efetivado somente em 1965, com pelo menos quatro anos de atraso em relação à retirada na Alemanha (MORO; INVERNIZZI, 2017).

Mesmo depois da retirada oficial, a talidomida permaneceu em algumas drogarias do país, conforme Moro e Invernizzi (2017) e Leandro e Santos (2015), tendo continuado a ser comercializada por diversos laboratórios, pois não havia uma regulação efetiva para sua proibição.

Somente no final de 1982, vinte anos após o conhecimento da tragédia da talidomida em nível mundial, foi adotada a primeira iniciativa brasileira em legislar especificamente sobre ela, com foco nos direitos das vítimas, com a publicação da Lei nº 7070, de 20 de dezembro de 1982. Esta lei concede pensão alimentícia vitalícia aos indivíduos atingidos pela tragédia da talidomida. Os valores variam de meio a quatro salários mínimos, de acordo com o grau de severidade, considerando-se quatro pontos de dificuldade: alimentação, higiene, deambulação e incapacidade para o trabalho. Em 2010, a Lei 7070/1982 foi alterada pela Lei nº 12.190, de 13 de janeiro de 2010, estabelecendo também a concessão de indenização por dano moral às pessoas com deficiência física decorrente do uso da talidomida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A regulação de medicamentos avançou no país após 1988, com a garantia à assistência gratuita e de qualidade por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse contexto, mais de três décadas depois da calamidade da talidomida, e mantendo-se o uso irracional da droga no país durante quase todo esse período, com a portaria MS/SVS nº 354, de 15 de agosto de 1997, a talidomida passou a ter uma regulação específica quanto ao registro, produção, fabricação, comercialização, exposição à venda, prescrição e dispensação dos produtos à base de talidomida, ficando também proibida a sua manipulação, obtenção, exposição à venda em estabelecimentos de comércio farmacêutico e correlatos. Também proibiu distribuir amostras ou fazer propaganda desse medicamento, bem como seu uso por mulheres em idade fértil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Em 1998, foi publicada a Portaria MS/SVS nº 344, de 12 de maio de 1998 (DOU Brasília/DF, 19 de maio de 1998), aprovando o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, incluindo a talidomida. Em 2003, a talidomida passou a ser objeto da lei nº 10.651, sendo o único medicamento no país a possuir lei própria. Essa lei apresenta alguns avanços em relação à portaria de 1997, com medidas mais amplas de prevenção e controle dos riscos. Em 2011, a Anvisa publicou a Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011, que dispõe sobre o controle da substância talidomida e dos medicamentos que a contenham (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A tragédia da talidomida alertou as autoridades para se preocuparem com a segurança dos fármacos em geral, surgindo normas importantes para a garantia dessa segurança.

No que se refere ao campo de atuação da farmacovigilância, destaca-se a Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976, “que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências”. Essa lei é atualmente regulamentada pelo Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Esse decreto revogou o Decreto 79.094, de 5 de janeiro de 1977 (BRASIL, 1976; 2013).

A referida lei estabelece, em seu artigo 79, a obrigatoriedade de que “todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos sejam transmitidos à autoridade sanitária competente”. O parágrafo único do artigo dezesseis do Decreto 8.077/2013 corrobora com essa exigência ao determinar que eventos e queixas técnicas relacionados a produtos submetidos à vigilância sanitária sejam notificados à Anvisa para monitoramento, análise, investigação, visando a prevenção, redução ou eliminação do risco (BRASIL, 2013).

Já a Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, define, no artigo sexto, parágrafo primeiro, que a vigilância sanitária é “um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde (...)”. Como o medicamento é um bem de consumo diretamente relacionado à saúde, essa lei é, incontestavelmente, uma norma relacionada ao arcabouço legal da farmacovigilância. Ainda na Lei 8.080/90, o capítulo VII, ao tratar da incorporação dos medicamentos ou produtos destinados à assistência terapêutica do Sistema Único de Saúde (SUS), destaca que os medicamentos devem ser avaliados quanto à sua eficácia e segurança para serem incorporados (BRASIL, 1990).

O trabalho de avaliação de tecnologias para implantação é realizado atualmente pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec, instituída pela Lei 12.401, de 28 de abril de 2011, e regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro 2011 (BRASIL, 2011). A Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Anvisa participa das reuniões da Conitec, com o objetivo de identificar possibilidades de atuação (propor monitoramentos intensivos) e organizar parcerias com programas específicos do Ministério da Saúde.

A criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, por meio da Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999, também constitui grande marco para a vigilância sanitária no Brasil. O artigo oitavo dessa lei destaca que “incumbe à Agência, respeitada a legislação em vigor, regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública”. Entre esses produtos, de acordo com o inciso primeiro do mesmo artigo, estão os “medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias” (BRASIL, 1999). A atuação da farmacovigilância no controle sanitário de medicamentos é essencial para que a Anvisa cumpra essa obrigação legal. É com esta finalidade que atua a Gerência de Farmacovigilância (GFARM).

No período que antecede a criação da Agência surgiram iniciativas pioneiras de Centros de Informações de Medicamentos em algumas cidades brasileiras, como o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), no Ceará, e o Centro de Vigilância Sanitária (CVS), em São Paulo. Também nesse período se destacam a criação da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (SOBRAVIME), em 1990, incentivando estudos sobre a vigilância de medicamentos e insumos farmacêuticos, e do Sistema de Farmacovigilância do Ceará – SIFACE, em 1996, a partir de um convênio realizado entre a Universidade Federal do Ceará e a Secretaria de Estado da Saúde, tendo como órgão executor o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos – GPUIM. Essas iniciativas demonstram a consciência sobre farmacovigilância se formando e crescendo no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2019; COELHO; ARRAIS; GOMES, 1999).

A Política Nacional de Medicamentos aprovada em 1998, por meio da Portaria 3.916, de 30 de outubro de 1998, também constitui importante referencial (BRASIL, 1998). Essa política tinha o propósito de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais (OPAS, 2005). A portaria em questão foi revogada pela Portaria de Consolidação 2 / Ministério da Saúde – MS, de 28 de setembro de 2017, que passou a regulamentar a Política Nacional de Medicamentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Deve-se observar, contudo, que inicialmente foi a Portaria 3.916/1998 – em conjunto com a lei de criação Anvisa – a norma que institucionalizou a

responsabilidade de estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica, além de regular, controlar e fiscalizar medicamentos de uso humano que representam risco à saúde pública. Isso viabilizou a implantação de um programa nacional de farmacovigilância. De acordo com o item 4.3.4. da Portaria 3.916/1998, repetido pela Portaria de Consolidação 2 – MS/2017, “as ações de farmacovigilância, além de tratar dos efeitos adversos, serão utilizadas, também, para assegurar o uso racional dos medicamentos(...)” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998; 2017).

Ainda em 1998, por meio da Portaria nº 802/MS, foi instituído o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos, determinando que, em caso de reclamações ou observações de ocorrência de reações adversas aos medicamentos, os distribuidores devem imediatamente separar o lote e comunicar ao titular do registro e à autoridade sanitária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

Já no ano de 2001, com base na Portaria 577/78, foi aprovada a Portaria do Ministério da Saúde 696, de 7 de maio de 2001. O preâmbulo dessa norma destaca para adotar as “providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, que terá por finalidade a notificação, registro e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde”. E diante da “necessidade de implementar a Política Nacional de Medicamentos definida pela Portaria 3.916/98”, no item 4.3.4, “das Prioridades, quanto ao desenvolvimento das ações de farmacovigilância, visando assegurar o uso racional de medicamentos”, resolve-se por “instituir o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos – CNMM”, sediado na área de farmacovigilância da Anvisa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

O CNMM é responsável pela implementação e coordenação do sistema nacional de farmacovigilância. Ainda em 2001, o Brasil foi aceito no Programa Internacional da OMS, como seu 62º membro efetivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Em 2009, sob o gerenciamento da área de farmacovigilância da Anvisa, após exaustivo processo de construção foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009, Diário Oficial da União (DOU) de 11 de fevereiro de 2009, que dispõe sobre as responsabilidades dos detentores de registro

de medicamentos de uso humano no Brasil quanto à farmacovigilância. Essa resolução padronizou conceitos, definiu funções e rotinas em farmacovigilância, estabeleceu forma e prazos para notificação de eventos adversos, conforme a gravidade, e determinou a necessidade de elaboração de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF), de Planos de Farmacovigilância (PFV) e de Planos de Minimização de Risco (PMR), além de instituir as Inspeções em Farmacovigilância (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Com a finalidade de orientar sobre a correta execução da RDC 4/2009, foi publicada a Instrução Normativa IN nº 14, de 27 de outubro de 2009, publicada no DOU em 28 de outubro de 2009, que traz os guias técnicos específicos de orientações e complementação da RDC 4/2009. Essas duas normas constituem os “Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos” e representam um marco na regulamentação de farmacovigilância no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010; CARVALHO, 2011).

Também em 2009, foi publicada a Portaria 1660/2009, que instituiu “o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (conhecido como VIGIPÓS), no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, para o monitoramento, análise e investigação dos eventos adversos e queixas técnicas relacionados aos serviços e produtos sob vigilância sanitária na fase de pós-comercialização/pós-uso” que organizou as diversas atividades de monitoramento pós-mercado dos produtos sujeitos a vigilância e criou o sistema de notificação de eventos adversos e queixas técnicas de produtos, conhecido como NOTIVISA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Além disso, a RDC 47, de 8 de setembro de 2009, informa que a Anvisa pode exigir alterações nos textos de bulas, sempre que julgar necessário, com base em informações provenientes da farmacovigilância, e a RDC 60, de 26 de novembro de 2009, trata sobre o prazo a serem arquivados os documentos de farmacovigilância e estabelece que os procedimentos a serem adotados para as notificações de eventos adversos para as amostras grátis devem ser os mesmos dos demais medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009).

Em 2010, a Anvisa publicou a RDC 55/2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Em 2013, a Anvisa publicou a RDC 36, de 25 de julho de 2013, que instituiu ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e tornou compulsória a notificação de eventos adversos, inclusive aqueles relacionados ao uso de medicamentos, os quais devem ser enviados ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária pelo Núcleo de Segurança do Paciente do serviço (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

Em 2014, foi publicada a RDC 60/2014, que “dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências”. Em diversos artigos dessa norma ressalta-se sobre a necessidade de se apresentar documentos de farmacovigilância, entre eles o Plano de Farmacovigilância (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

No final de 2016 ocorreu outro importante marco para a farmacovigilância no Brasil, que foi a aceitação da Anvisa como novo membro do *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). A decisão foi tomada em assembleia realizada no dia 09 de novembro de 2016, em Osaka, Japão, após recomendação positiva do comitê gestor, que reconheceu que a Agência cumpre satisfatoriamente os requisitos estabelecidos para se tornar membro.

O ICH reúne autoridades reguladoras e associações de indústrias farmacêuticas para discutir aspectos técnicos e científicos para o registro de medicamentos. 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 implementação. Até hoje, o ICH desenvolveu mais de sessenta guias relacionados a aspectos de qualidade, segurança, eficiência e assuntos multidisciplinares. Como membro, a Anvisa passa a gozar de direito automático para indicação de especialistas para compor os grupos de trabalho do ICH, contribuindo de maneira mais significativa para o desenvolvimento e aprovação de guias (ICH, 2019).

Além disso, a participação da Anvisa favorece o alinhamento da legislação brasileira sobre medicamentos às melhores práticas internacionais. Com isso, no

prazo de cinco anos, a contar da entrada no ICH, a Agência tem o compromisso de se adequar ao conjunto de cinco guias do ICH, sendo que três deles dizem respeito principalmente a ações de Farmacovigilância.

Também no final de 2016, foi publicada a Lei 13.411, de 28 de dezembro de 2016, que passou a vigorar a partir do final de março de 2017. Essa lei alterou as leis 6360/76 e 9782/99, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro, estabelecendo prazos para serem analisados todos os documentos relacionados ao processo de registro de medicamentos, incluindo os planos de farmacovigilância, que são documentos relacionados ao gerenciamento de risco, apresentados no processo de registro de medicamentos novos (BRASIL, 2016).

Em 2017, foram publicadas a Portaria de Consolidação 2 (Ministério da Saúde) e a Portaria de Consolidação 4 (Ministério da Saúde), ambas em 28 de setembro de 2017. A primeira, já abordada anteriormente, consolida as normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Já a segunda consolida normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. A Portaria de Consolidação 4 – MS/2017 substituiu, no que é afeto às questões de farmacovigilância, a Portaria 1660/2009 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Em 2018, a RDC 04/2009 e a IN 14/2009, apesar de permanecerem em vigor, diante da necessidade de adequação às mudanças ocorridas no mercado de medicamentos, bem como para se alinhar ainda mais às normas internacionais, entraram em Consulta Pública para atualização. As respectivas consultas públicas são Consulta Pública 551: Proposta de RDC que dispõe sobre Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano; e 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. Essas Consultas Públicas ficaram abertas a contribuições por um prazo de sessenta dias, de 12/09/2018 a 12/11/2018. Foram recebidas 22 (vinte e duas) fichas de contribuições, sendo 19 (dezenove) de pessoas jurídicas e 3 (três) de pessoas físicas. Essas contribuições passaram por análise técnica da Anvisa, e foram consolidadas após diversas reuniões internas na GFARM, entre a GFARM e outras áreas da Anvisa, e entre a GFARM e especialistas em farmacovigilância do

setor regulado. Assim, as propostas de novas RDC e IN se encontram em trâmites internos de aprovação para publicação.

Apesar dessas normas estarem em processo de mudança, quanto aos aspectos relacionados ao Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco, as possíveis atualizações não devem comprometer este trabalho, pelo contrário, o fortalecem, pois foi elaborado à luz das necessidades de mudança identificadas no processo de trabalho da Gerência de Farmacovigilância quanto à análise desses documentos.

Considerando-se o escopo de atuação da farmacovigilância, sua história no Brasil está ligada a diversas normas nacionais que têm relação com as suas ações, notadamente as legislações de vigilância sanitária, que regulam o controle de medicamentos. Assim, as ações de farmacovigilância brasileiras são amparadas por diversas legislações gerais, como as leis federais 6.360/76 e 9.782/99, entre outras normas, portarias ministeriais e diversas resoluções da Anvisa relacionadas ao tema farmacovigilância.

2.2 Gestão de risco em farmacovigilância

A gestão de risco é um processo cíclico, onde as principais etapas podem ser resumidas em quatro, sendo que algumas podem se dividir em subetapas: identificação, avaliação (compreensão e monitoramento), minimização (intervenções e avaliação dos resultados) e comunicação. Todas essas etapas constituem o monitoramento (CALVO; ZUÑIGA, 2011).

Vale ressaltar que um medicamento terá múltiplos riscos, os quais variam em termos de gravidade e impacto individual no paciente, e coletivo na saúde pública. Portanto, o conceito de gerenciamento de riscos também deve considerar a combinação de informações sobre múltiplos riscos com o objetivo de assegurar que os benefícios excedam os riscos pela maior margem possível tanto para o paciente individual quanto para a população (CALVO; ZUÑIGA, 2011).

O Quadro 1 apresenta as etapas do gerenciamento de risco e o Quadro 2, descreve um sistema de gerenciamento de riscos, o qual é utilizado no Plano de Gerenciamento de Risco Europeu, que contém duas partes: farmacovigilância e minimização de riscos. O mesmo fluxo é considerado no Plano de Farmacovigilância e no Plano de Minimização de Risco no Brasil. Esses documentos abrangem o racional de como a segurança de um produto será monitorada e avaliada para reduzir o risco (CALVO; ZUÑIGA, 2011).

Quadro 1 - Etapas do gerenciamento de risco.

ETAPAS DO GERENCIAMENTO DE RISCO		
DETECÇÃO E AVALIAÇÃO DE RISCOS	Identificação dos riscos	Estudos Pré-clínicos
		Danos identificados em ensaios clínicos e meta-análises
		Estudos formais de mortalidade e morbidade
	Compreensão dos riscos	Definição de caso rigorosa
		Análise de série de casos
		Descrição clara na bula
	Monitoramento dos riscos	Vigilância pós-comercialização
		Análise de bases de dados
		Estudos prospectivos de coorte e registros (para estudar riscos potencialmente raros, mas importantes, onde a identificação de riscos ou a atribuição de produtos é difícil)
MINIMIZAÇÃO E COMUNICAÇÃO DE RISCOS	Comunicação dos riscos	Conselhos na bula (não é suficiente para comunicar atividades específicas de minimização de riscos ou alterar comportamentos)
		Parceria com reguladores
		Educação de médicos, pacientes, funcionários da empresa
	Agir para reduzir o risco	Distribuição limitada
		Direitos de prescrição limitados
		Contraindicar para certos grupos, indicações, vias de administração
		Recomendações para grupos de alto risco
Avaliar o resultado de intervenções		

Fonte: Calvo; Zuñiga, 2011.

Quadro 2 - Desenvolvimento do Plano de Gerenciamento de Risco.

<p>Parte I</p>	<p>1 Especificações de Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resume importantes riscos identificados e informações importantes ausentes e aborda populações potencialmente em risco e questões de segurança pendentes. • Ajuda a identificar necessidades de coleta de dados específica e facilita a construção de um plano de farmacovigilância. 	<p>2 Plano de Farmacovigilância:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descreve as atividades de farmacovigilância (rotineiras e adicionais) e planos de ação para cada questão de segurança. • Propõe ações para abordar preocupações de segurança identificadas, complementando os procedimentos em vigor para detectar sinais de segurança.
<p>Parte II</p>	<p>4 Plano de Minimização de Risco:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lista preocupações de segurança para as quais são propostas atividades de minimização de riscos. • Discute as atividades associadas de rotina e de minimização de riscos adicionais e a avaliação de sua eficácia. • Detalha as atividades de minimização de riscos para reduzir os riscos associados a uma preocupação de segurança individual. 	<p>3 Avaliação da necessidade de atividades de minimização de riscos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discute as preocupações de segurança, incluindo o potencial para erros de medicação e a necessidade de estratégias de minimização de riscos de rotina ou adicionais. • Avalia para cada preocupação de segurança se são necessárias estratégias de minimização de riscos além das ações de farmacovigilância planejadas na rotina.

Fonte: Calvo; Zuñiga, 2011.

2.3 Normas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos de uso humano no Brasil

Em 2009, a Anvisa publicou a Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro, que definiu as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Esta resolução padronizou conceitos, definiu funções de rotina em farmacovigilância, estabeleceu forma e prazos para notificação de eventos adversos, de acordo com a gravidade, e estabeleceu a necessidade e os prazos de elaboração e submissão de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância, Planos de Farmacovigilância e de Planos de Minimização de Risco, além de introduzir as Inspeções em Farmacovigilância (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009).

As ferramentas e sistemas preconizados na RDC 04/2009 foram disponibilizados por meio dos Guias de Farmacovigilância, aprovados pela Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009. Esses guias foram disponibilizados no portal da Anvisa em 2009 e publicados em versão física em 2010, numa parceria com o Ministério da Saúde. Foram estabelecidos quatro Guias, baseados em orientações internacionais, visando estabelecer uma relação harmônica com critérios globais (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O primeiro Guia foi referenciado em documentos da agência europeia de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA), e da Agência inglesa de regulação de medicamentos, a *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) e estabeleceu orientações práticas para a monitorização do cumprimento das Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O segundo Guia é referenciado em documento do ICH, com adaptações, e estabeleceu orientações para a preparação de Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O terceiro Guia foi elaborado utilizando-se como referência documentos do ICH, EMA e FDA. Traz orientações para a preparação do Plano de

Farmacovigilância (PFV) e do Plano de Minimização de Risco (PMR) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O quarto Guia apresenta um glossário com termos utilizados em farmacovigilância, com definições nacionais estabelecidas para termos como “evento adverso”, “gravidade de um evento adverso”, entre outros (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

2.4 Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco

O Plano de Farmacovigilância (PFV) é um documento que traz as especificações de segurança e a descrição do sistema de gerenciamento de risco que a empresa adotará para monitorar o uso do produto no pós-registro e deve apresentar as ações de farmacovigilância de rotina para monitoramento dos importantes riscos identificados e dos riscos potenciais significantes e informações críticas desconhecidas até o momento do registro, incluindo as populações que ficarão potencialmente sob risco e situações onde o produto é susceptível de ser usado e que não foram estudadas no período anterior ao registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Dentro do PFV consta um item relacionado ao Plano de Minimização de Risco, quando forem necessárias ações de farmacovigilância adicionais às de rotina para monitoramento do uso do produto. Ou seja, o PMR é exigido quando as ações de rotina de farmacovigilância não forem suficientes para minimizar os riscos do uso do produto, isto é, quando os importantes riscos identificados no período pré-registro, os novos riscos identificados no pós-registro, ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações anteriormente estudadas exigirem atividades específicas de monitoramento intensivo na fase pós-mercado, com a finalidade de minimizar os riscos ou os efeitos e consequências quando eles ocorrerem. Além disso, aplica-se em situações em que o produto terá um provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Adicionalmente às atividades de rotina de farmacovigilância, previstas no PFV, o PMR deve propor medidas adicionais quando existir a necessidade de avaliação de pontos críticos relacionados à segurança do medicamento.

Vários métodos podem ser utilizados no PMR, tais como: material informativo e de educação para pacientes e profissionais de saúde; restrição de uso (hospitalar x ambulatorial); controle de dispensação (retenção de receita); exigência de consentimento informado; programas de acesso restrito e registro de pacientes etc.

Os Detentores de Registro de Medicamentos (DRM) deverão justificar o método proposto para a execução de seu PMR. Além disso, no PMR a empresa deverá explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O Guia para Plano de Farmacovigilância e de Minimização de Risco estabelece os seguintes tópicos:

1 Plano de Farmacovigilância (PFV)

1.1 Especificação de segurança

1.2 Dados não clínicos

1.3 Dados clínicos

1.3.1 Limitações do banco de dados em humanos

1.3.2 Populações não estudadas na fase pré-registro

1.3.3 Experiência no período pós-registro

1.3.4 Eventos adversos

1.3.5 Interações identificadas e potenciais, incluindo interações alimento-medicamentos e interações medicamento-medicamento

1.3.6 Epidemiologia

1.3.7 Efeitos da classe farmacológica

1.3.8 Informações adicionais

1.4 Resumo

2. Tópicos do Plano de Farmacovigilância

2.1 Práticas de farmacovigilância de rotina

2.2 Plano de ação quanto a preocupações relacionadas com segurança

2.3 Resumo do Plano de Farmacovigilância

2.4 Avaliação da necessidade da elaboração do plano de Minimização de Risco

3. Plano de Minimização de Risco (PMR)

3.1 Atividades de minimização de risco

3.2 Efetividade das atividades de minimização de risco

3.3 Plano de minimização de riscos para cada preocupação de segurança (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O PFV e o PMR são documentos importantes para o monitoramento dos riscos relacionados ao uso dos medicamentos. Eles constituem o Plano de Gerenciamento de Risco do produto, do inglês “Risk Management Plan (RMP)”, instituído pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2005.

Nos Estados Unidos da América (EUA), o órgão regulador de medicamentos *Food and Drug Administration* (FDA) publicou o *Amended Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FDCA) em setembro de 2007, conferindo ao FDA a autoridade legal para exigir nas solicitações de registro de medicamentos nos EUA um documento equivalente ao RMP europeu, o *Risk Evaluation and Mitigation Strategies* (REMS).

No Brasil, o PFV e PMR passaram a ser exigidos efetivamente a partir de fevereiro de 2010, quando terminou o prazo de adequação concedido às empresas brasileiras quanto à RDC 04/2009 e à IN 14/2009. A RDC 4/2009 dispõe sobre as responsabilidades dos detentores de registro de medicamentos de uso humano no Brasil quanto à farmacovigilância e a IN 14/2009 traz os guias técnicos específicos de orientações e complementação para a correta execução da RDC 4/2009, estabelecendo o conteúdo e o formato dos documentos de farmacovigilância. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Quanto à exigência de Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco, a RDC nº 04/2009 estabelece:

Art. 11: “A Anvisa poderá solicitar por ocasião do registro, ou a qualquer momento, o Plano de Farmacovigilância para as empresas farmacêuticas, com a descrição das ações de rotina ou descrição de ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Art. 12 “Poderá ser exigido por ocasião do registro, ou a qualquer momento, para qualquer medicamento, de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância, um Plano de Minimização de Risco (PMR), no caso de situações de segurança que necessitem de ações adicionais. Nesse Plano a empresa deverá explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

A IN 14/2009 estabelece que o PFV será requerido nas seguintes situações:

- ✓ Para todas as novas entidades moleculares sintéticas, semi-sintéticas, novas vacinas e medicamentos biotecnológicos;
- ✓ Alterações significativas no registro;
- ✓ Diante da identificação de um dano inesperado;
- ✓ Quando solicitado pela autoridade regulatória.

Além disso, a IN 14/2009 prevê a solicitação do PMR quando as medidas propostas no PFV não forem suficientes para lidar com os riscos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

A RDC 55/2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos, em seu Art. 29 estabelece que, independentemente da via de desenvolvimento utilizada, no ato do protocolo do pedido de registro de um produto biológico, a empresa solicitante deverá apresentar um plano de farmacovigilância e um plano de minimização de risco de acordo com a legislação sanitária vigente (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

A RDC 60/2014, que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, em seu Art. 24 também ratificou a RDC 04/2009, exigindo no processo de registro de medicamento com Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) não registrado no país, seus novos sais, isômeros ou mistura de isômeros, ésteres, éteres, complexos ou demais derivados, igualmente não registrados, o Plano de Farmacovigilância, de acordo com a legislação específica vigente. Além disso, corroborou que em situações específicas relacionadas à segurança, um Plano de Minimização de Risco poderá ser exigido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

De acordo com o Guia de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos, o PFV deve documentar uma medida específica a ser usada para monitorar cada risco identificado ou potencial. Os produtos para os quais não surjam preocupações especiais, a farmacovigilância de rotina geralmente é suficiente para o monitoramento da segurança pós-registro, sem a necessidade de medidas adicionais, sendo apenas necessária a apresentação de um Plano de Farmacovigilância (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

Entretanto, para os produtos com riscos identificados importantes, riscos potenciais significativos ou informações críticas anteriormente desconhecidas, medidas adicionais elaboradas para tratar dessas preocupações devem ser consideradas em um Plano de Minimização de Risco (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O PMR se apresenta como uma seção do PFV e fornece uma descrição das medidas necessárias para minimizar cada importante risco identificado mencionado nas especificações de segurança e que necessite de medidas adicionais às de rotina de farmacovigilância. Medidas específicas de minimização de risco não são necessariamente obrigatórias para um produto.

No entanto, diante de importantes riscos, se tais medidas não forem previstas ou consideradas, uma justificativa deve ser fornecida para assegurar que as medidas mencionadas no PFV são suficientes para gerenciar os riscos identificados ou potenciais elencados no Plano de Farmacovigilância (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

A avaliação dos Planos de Farmacovigilância e de Minimização de Risco é realizada pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM), amparada na legislação nacional de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos (RDC 04/2009 e IN 14/2009), bem como nas atribuições que lhe conferem o regimento interno da Anvisa (RDC 255/2018).

Além disso, atualmente a análise do PFV e do PMR está prevista nos marcos legais referentes à análise de processos de registro de medicamentos (RDC nº 60/2014 e RDC nº 55/2010) e tem seus prazos de análise estabelecidos pela Lei nº 13.411/2016 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009, 2010, 2014, 2018; BRASIL, 2016).

A carência de recursos humanos na Anvisa, principalmente na área de farmacovigilância, sempre foi um limitador da quantidade de análises desses documentos. No entanto, a partir de abril de 2017, a equipe gestora da GFARM, preocupada com o cumprimento dos prazos estabelecidos na Lei 13411/2016, começou a buscar alternativas para priorizar esse tipo de análise, tendo se intensificado a priorização a partir de julho de 2017, quando ainda se tinha um passivo de documentos aguardando análise.

Diante disso, foram adotadas medidas mais robustas de priorização, com o objetivo de aumentar o número de análises, reduzir o passivo de documentos e alcançar a tempestividade das análises, conforme determina a Lei 13.411/2016. O esforço compreendeu revisão dos processos de trabalho na GFARM, ampliação do número de técnicos dedicados à atividade de análise de PFV, revisão do POP de análise e a inserção do trabalho auxiliar de estagiários estudantes do curso de Farmácia.

Na tentativa de padronizar o fluxo, procedimentos e a priorização de análise das petições relacionadas aos PFV e PMR, a GFARM tomou a iniciativa de construir e publicar a ORIENTAÇÃO DE SERVIÇO (O.S.) nº 38/DIMON/DIARE, de 06/10/2017. Essa O.S. estabeleceu a priorização de análise dos PFV e PMR dos produtos que pareçam representar maior risco à saúde da população, como inovações radicais, produtos biológicos novos e produtos biológicos desenvolvidos pela via da comparabilidade (biossimilares) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

Além disso, a O.S. 38/2017 dinamizou o fluxo de documentos e a comunicação entre a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) e as demais gerências envolvidas no processo de registro de medicamentos, a saber: a Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF), e a Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017).

3 JUSTIFICATIVA

Este trabalho se justifica por estar dentro do escopo das competências da Gerência de Farmacovigilância (GFARM), conforme o Regimento Interno da Anvisa – RDC 255/2018, e por apresentar relação direta com os seguintes objetivos estratégicos da Anvisa para o período de 2016 a 2019:

- ✓ Ampliar o acesso seguro da população a produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, com foco na sociedade, baseado na razão de existir da Agência, com a priorização de projetos e ações estratégicas ligadas à análise e avaliação do impacto regulatório, à efetividade na gestão do risco sanitário e à ampliação da oferta e do acesso a produtos e serviços, com o devido respeito aos pilares da qualidade, eficácia e segurança sanitárias.
- ✓ Otimizar as ações de pré-mercado, com base na avaliação do risco sanitário, com vistas a proporcionar à sociedade maior celeridade nos processos de habilitação e certificação, bem como nos processos de regularização de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, mediante a otimização das análises, a partir da avaliação do risco sanitário e contribuindo para que esses produtos e serviços tenham seus riscos mitigados antes de sua introdução no mercado brasileiro.
- ✓ Aprimorar as ações de vigilância em pós-uso, com foco no controle e monitoramento.
- ✓ “Fortalecer as ações de educação e de comunicação em vigilância sanitária e o modelo de relacionamento institucional”, por meio do aprimoramento da comunicação da Anvisa com a sociedade e melhora do relacionamento com outros atores e instituições, como órgãos do poder executivo, legislativo e setor regulado, bem como cidadãos e profissionais da saúde, entre outros (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

Neste sentido, as ações da Gerência de Farmacovigilância (GFARM) para priorização de análise dos Planos de Farmacovigilância (PFV), as quais visam a redução do passivo de documentos para análise e o alcance da tempestividade das análises, conforme os prazos estabelecidos na Lei 13.411/2016, contribuem para a celeridade na aprovação do registro, com o devido cuidado com a segurança do uso do medicamento no pós-mercado.

A análise dos Planos de Farmacovigilância no processo de registro contribui para que o monitoramento pós-mercado seja realizado adequadamente.

Os resultados deste trabalho contribuirão para a comunicação, uma vez que serão oportuna e adequadamente divulgados e trarão informações úteis para a Anvisa, profissionais, estudantes, setor regulado, sociedade em geral e outros atores e instituições.

Além disso, a Lei 13.411/2016, que entrou em vigor em 28 de março de 2017, determina que toda documentação submetida para registro de medicamento novo seja analisada pela Anvisa num prazo estabelecido. Diante da necessidade de adequação a essa lei, diversas áreas da Anvisa, entre elas a GFARM, precisaram adequar procedimentos e implementar atualizações de processos e atividades. Uma dessas adequações foi relacionada à exigência de análise dos Planos de Farmacovigilância (PFV) e de Minimização de Risco (PMR) no processo de registro de medicamentos novos. Isso ocorreu porque o Plano de Farmacovigilância é um dos documentos que as empresas precisam submeter à Anvisa no processo de registro de medicamentos novos. Logo, ele precisa ser analisado nos prazos previstos na Lei 13.411/2016.

A análise desses documentos não constituía um procedimento de rotina na GFARM, era uma atividade realizada sob demanda da área responsável pela análise de registro de medicamentos, a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED), por meio da Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF) e da Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO), as quais solicitavam análise somente dos Planos de Farmacovigilância relacionados a produtos que julgassem necessário uma avaliação focada da farmacovigilância no pré-mercado.

Contudo, para se adequar à Lei 13.411/2016, a GFARM precisou incorporar em sua rotina a atividade de análise de Plano de Farmacovigilância. Com isso,

verificou-se a necessidade de remodelagem dos processos, incluindo a atualização dos POPs, entre eles o de análise de PFV/PMR, pois foi verificado que a versão anterior não apresentava elementos para uma análise adequada e padronizada entre os técnicos.

Assim, a possibilidade de elaborar uma dissertação sobre essa temática no Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica surgiu num momento oportuno, permitindo se oferecer como produto a revisão e atualização do POP de análise de planos de farmacovigilância.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Verificar se os Planos de Farmacovigilância apresentados pelas empresas farmacêuticas no processo de registro de medicamentos no Brasil e analisados pela Anvisa no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017 apresentam medidas de mitigação dos riscos suficientes para o controle ou eliminação desses riscos no mercado brasileiro.

4.2 Objetivos específicos

- Identificar o número de Planos de Farmacovigilância analisados pela Gerência de Farmacovigilância da Anvisa no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017, para o registro de medicamentos;
- Demonstrar a redução do passivo de Planos de Farmacovigilância aguardando análise da área de farmacovigilância da Anvisa após a priorização de análise desses documentos na rotina de trabalho da GFARM;
- Calcular o percentual de Planos de Farmacovigilância analisados no período e que geraram exigências sanitárias;
- Realizar estudo descritivo das exigências emitidas pela GFARM às empresas pleiteantes de registro a partir das análises de PFV no período;
- Revisar e atualizar o Procedimento Operacional Padrão (POP) de análise de Planos de Farmacovigilância e de Minimização de Risco da Gerência de Farmacovigilância da Anvisa;

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Este trabalho é um estudo transversal, descritivo, retrospectivo, com abordagem quali-quantitativa do perfil das exigências exaradas pela GFARM às empresas a partir das análises de Planos de Farmacovigilância no processo de registro de medicamentos no Brasil, no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017.

Foi adaptado pela pesquisadora conforme as características do processo de trabalho na GFARM e, para atender aos requisitos do mestrado profissional, que exige um produto além da dissertação, contempla também uma revisão e atualização do Procedimento Operacional Padrão (POP) de análise de Planos de Farmacovigilância e de Minimização de Risco da Gerência de Farmacovigilância da Anvisa.

5.2 Delimitação do tema e seleção da amostra

Este trabalho está situado dentro do campo regulatório da Anvisa no macro tema medicamentos, com o tema segurança sanitária de medicamentos, mais especificamente farmacovigilância.

Por conveniência, selecionou-se como amostra global o número de Planos de Farmacovigilância analisados no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017. A amostra final consistiu das exigências exaradas pela GFARM às empresas, a partir das análises de planos de farmacovigilância realizadas no período.

Esse período foi estabelecido por ser considerado a fase de adaptação da GFARM à exigência de análise tempestiva dos Planos de Farmacovigilância no processo de registro de medicamentos novos, conforme estabelecido na Lei 13.411/2016. A GFARM precisava agir rapidamente para reduzir o passivo de documentos para registro de medicamentos aguardando análise da área. Assim, um

período mais longo demoraria para se obter resultados e poder promover os ajustes necessários.

Para levantamento das amostras, foram utilizadas as planilhas de controle de documentos da Gerência de Farmacovigilância e o sistema Datavisa - Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária, desenvolvido pela Anvisa como um sistema interno de informação que reúne dados sobre o cadastro de produtos e empresas, além de controlar a tramitação e o arquivo dos documentos na Agência e, no âmbito da farmacovigilância, agrega todo o processo relacionado à parte documental de cada produto.

5.3 Análise de dados

A análise de dados se deu por estatística descritiva, utilizando-se as ferramentas estatísticas do Excel®

5.4 Redução do passivo de PFV aguardando análise da GFARM

Comparou-se o número de PFV aguardando análise da GFARM no início do período com o número remanescente no final, demonstrando-se o esforço da área de farmacovigilância da Anvisa na priorização da análise desses documentos no processo de registro de medicamentos.

5.5 Estudo descritivo das ações adicionais de farmacovigilância solicitadas às empresas pleiteantes de registro

Para a realização desta etapa do trabalho foram consultadas, por meio do sistema Datavisa, as exigências demandadas pela GFARM às empresas no período estabelecido, a partir da avaliação dos Planos de Farmacovigilância submetidos no processo de registro. Com isso, identificou-se o número de exigências emitidas no período e, em cada exigência, o número e o tipo de ações solicitadas.

5.6 Revisão e atualização do Procedimento Operacional Padrão (POP)

Ao se priorizar a análise pré-mercado de Planos de Farmacovigilância, inclusive com a incorporação do auxílio de estagiários do curso de Farmácia, percebeu-se que o passo a passo no POP utilizado precisava se tornar mais claro para se realizar uma análise pré-mercado mais padronizada e adequada de risco, capaz de apontar, se necessário, medidas de ajustes no processo de registro, bem como intervenções no pós-registro. Diante disso, realizou-se o processo de revisão e atualização, partindo-se da versão 2010 do POP de análise de PFV/PMR, utilizada à época na GFARM, construindo-se a versão 2017 do referido POP.

5.7 Aspectos éticos

Este trabalho obedeceu aos preceitos éticos de pesquisa, pautados na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. As informações coletadas e analisadas, bem como a apresentação dos resultados, respeitaram a privacidade e confidencialidade dos entes envolvidos, não havendo divulgação de produtos nem de empresas. Não houve nenhum tipo de compensação financeira e não há conflito de interesse neste estudo.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – CEP/UFC e aprovado sob o número 3.037.865 (Parecer Consubstanciado do CEP – Anexo A). A fim de atender às exigências do CEP/UFC, foi solicitada à Anvisa a “Autorização Institucional à Realização de Projeto de Pesquisa”, autorização concedida pelo gerente da GFARM, e a “Solicitação de Informações para fins de Trabalhos Acadêmicos e de Pesquisa”, concedida pelo Coordenação de Segurança Institucional, e também pelo gerente da GFARM.

Foi solicitado ao CEP/UFC a isenção do Termo de Comprometimento Livre e Esclarecido – TCLE, em virtude de não haver contato direto com pacientes ou sujeitos de pesquisa, não se vislumbrando, portanto, a existência de riscos a participantes de pesquisas ou prejuízos ao bem-estar destes.

Todos esses documentos constam como aceitos no Parecer Consubstanciado do CEP/UFC (Anexo A).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Redução do passivo de Planos de Farmacovigilância aguardando análise da GFARM

A partir de consulta às planilhas de controle de documentos da Gerência de Farmacovigilância da Anvisa e ao sistema Datavisa, foram obtidos os seguintes dados quantitativos:

- ✓ O número de planos aguardando análise da GFARM para o registro de medicamentos na Anvisa em 1º de julho de 2017 (passivo inicial de documentos aguardando análise) – 40 (quarenta);
- ✓ O número de planos recebidos pela GFARM no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017 (entradas) – 40 (quarenta);
- ✓ O número de planos que foram indeferidos ou tiveram desistência a pedido da empresa antes de serem submetidos à análise da GFARM, no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017 – 2 (dois);
- ✓ O número total de planos que foram analisados pela GFARM no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017 – 63 (sessenta e três);
- ✓ O número de planos que foram analisados e aprovados no referido período, sem exigências da GFARM – 11 (onze);
- ✓ O número de planos que foram analisados no período e geraram exigências da GFARM às empresas pleiteantes do registro – 52 (cinquenta e dois);
- ✓ O número de Planos de Farmacovigilância em 31 de dezembro de 2017 aguardando análise da GFARM para o registro de medicamentos na Anvisa – 15 (quinze).

Com esses dados, se elaborou a Tabela 1 e o Gráfico 1, que demonstram a redução do número de planos aguardando análise da GFARM no final do período estabelecido no estudo.

Tabela 1 – Distribuição quantitativa de Planos de Farmacovigilância no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017.

Categorias	Número de PFV
Aguardando análise em 1/7/2017	40 planos
Entradas de 1/7/2017 a 31/12/2017	40 planos
Indeferimento/ Desistência a pedido	02 planos
Analisados com exigência	52 planos
Analisados sem exigência	11 planos
Aguardando análise em 31/12/2017	15 planos

Fonte: Dados da pesquisa, obtidos a partir de planilhas de controle de documentos da Gerência de Farmacovigilância da Anvisa.

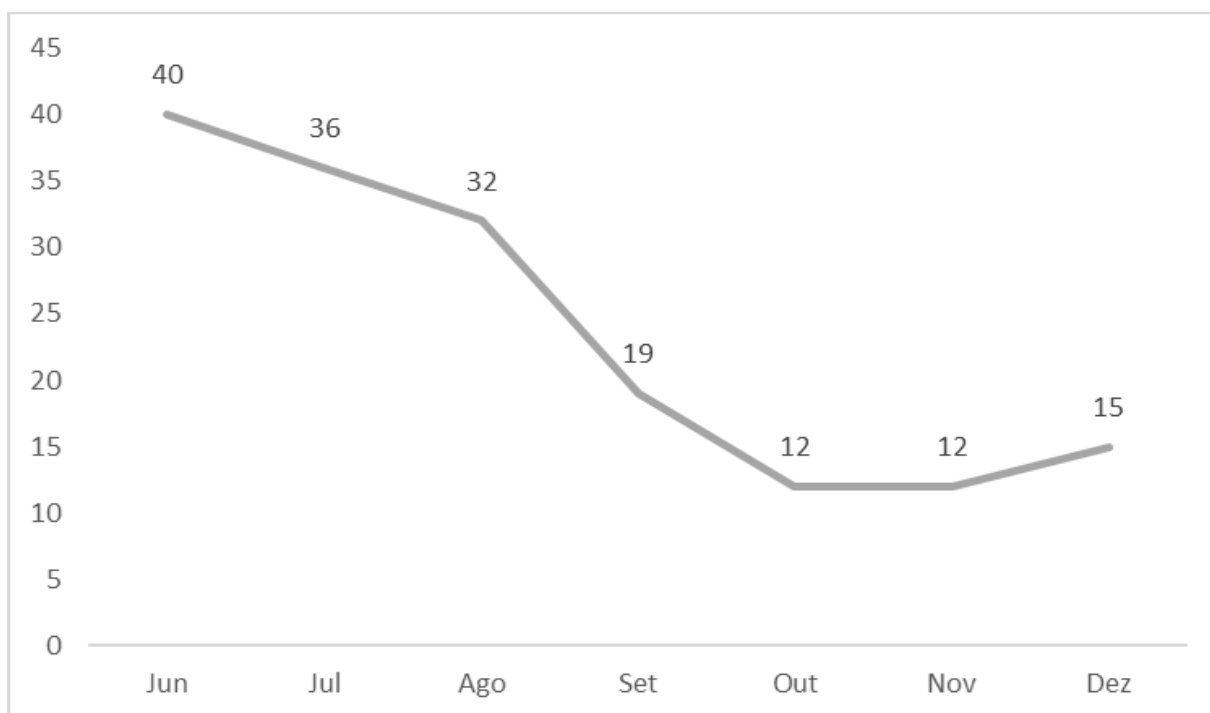
A partir desses dados, observou-se que, em 1º de julho de 2017 tinha-se o passivo inicial de 40 (quarenta) Planos de Farmacovigilância aguardando análise da GFARM para o registro de medicamentos na Anvisa. No período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017, chegaram outros 40 (quarenta) Planos para análise. Nesse período, 1 (um) processo de registro foi indeferido e houve desistência a pedido da empresa de outro processo de registro, ambos antes da análise por parte da GFARM. Assim, tem-se um total de 78 (setenta e oito) planos, constituídos da soma do passivo inicial com as entradas no período, subtraídos os indeferimentos e desistências.

Observou-se que no período foram efetivamente analisados 63 (sessenta e três) planos, o que corresponde a um percentual significativo de 80,77% de planos analisados em relação ao total, o que demonstra efetividade das ações da GFARM na priorização da análise desses documentos.

O Gráfico 1 mostra a redução do passivo de PFV aguardando análise da GFARM durante o período do estudo. Vale destacar que o passivo final de 15 (quinze) planos aguardando análise em 31/12/2017 era constituído de 14 (catorze) planos recém-submetidos e apenas 1 (um) plano de farmacovigilância para registro de vacina, remanescente dos quarenta planos que constituíam o passivo inicial. Ou

seja, a GFARM alcançara a tempestividade das análises de planos de farmacovigilância para registro, conforme os prazos estabelecidos na Lei 13.411/2016. Além disso, o aumento de 12 (doze) para 15 (quinze) planos que ocorreu no mês de dezembro em relação ao de novembro se deve ao período de férias de maior número de servidores em relação aos meses anteriores.

Gráfico 1 – Distribuição mensal do número de Planos de Farmacovigilância aguardando análise da GFARM no período de 1/7/2017 a 31/12/2017.

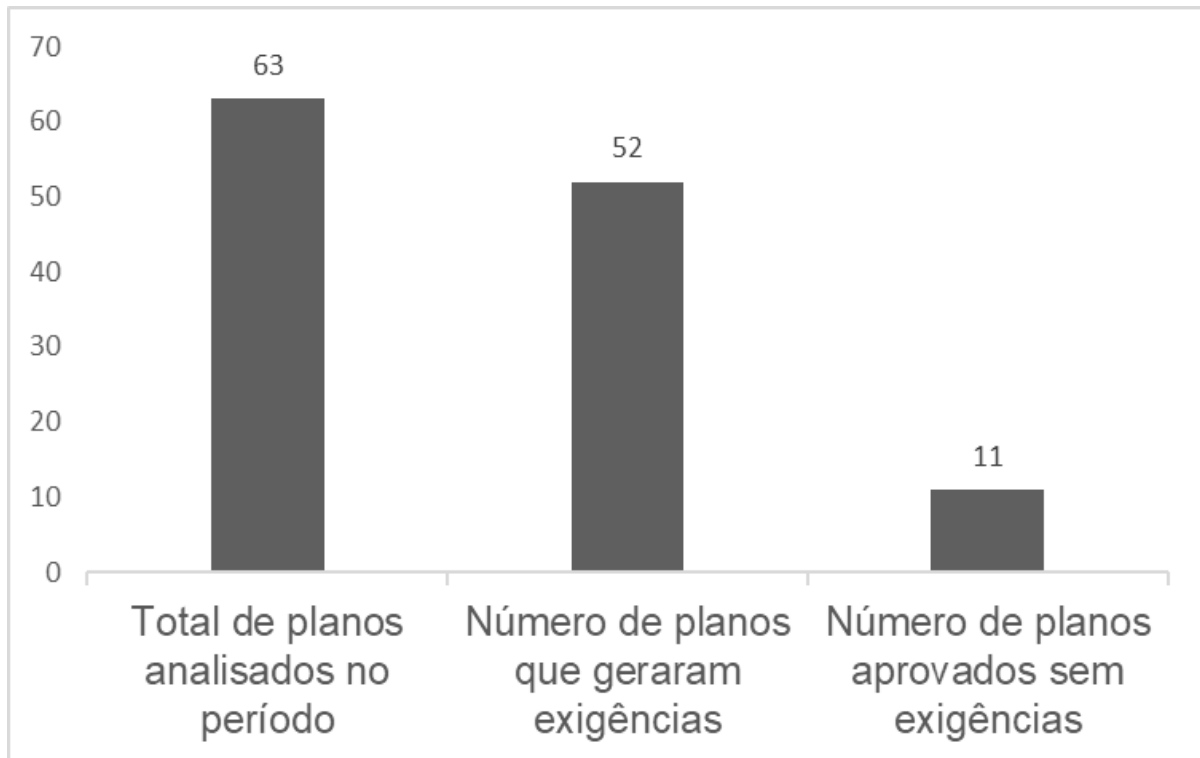


Fonte: Dados da pesquisa, obtidos a partir de planilhas de controle de documentos da Gerência de Farmacovigilância da Anvisa e do sistema Datavisa.

6.2 Distribuição quantitativa dos Planos de Farmacovigilância analisados no período, quanto à emissão de exigências sanitárias

Dos 63 (sessenta e três) planos analisados no período, 11 (onze) foram aprovados sem exigências, somente com recomendação de monitoramento pós-mercado, que é padrão para todos os medicamentos. Já os outros 52 (cinquenta e dois) planos analisados geraram alguma exigência para a empresa por parte da GFARM. O Gráfico 2 demonstra esses resultados.

Gráfico 2 – Distribuição do número de Planos de Farmacovigilância quanto à análise e emissão de exigências no período de 1/7/2017 a 31/12/2017.



Fonte: Dados da pesquisa, obtidos a partir de planilhas de controle de documentos da Gerência de Farmacovigilância da Anvisa e do sistema Datavisa.

Esses resultados demonstram que em 52 (cinquenta e dois) dos 63 (sessenta e três) planos analisados no período, a GFARM precisou emitir alguma exigência para a empresa pleiteante do registro, antes da aprovação. Ou seja, a maioria dos planos analisados no período não foram considerados satisfatórios, pois 82,54% precisaram de ajustes.

6.3 Estudo descritivo das exigências exaradas a partir das análises de Planos de Farmacovigilância, no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017

Por meio do sistema Datavisa, foram acessadas as exigências exaradas a partir das análises de Planos de Farmacovigilância no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017, identificando-se o perfil quanti-qualitativo das ações demandadas pela GFARM aos detentores de registro de medicamentos no período.

6.3.1 Perfil qualitativo

O perfil qualitativo se refere aos tipos (categorias) de ações solicitadas nas exigências. Para se obter esse perfil, foram consultadas uma a uma todas as 52 (cinquenta e duas) exigências exaradas no período, elencando-se as ações demandadas.

As exigências exaradas no período contemplaram as seguintes categorias de ações solicitadas pela GFARM, adicionalmente às proposições das empresas quanto ao monitoramento dos riscos dos produtos analisados:

- ✓ Adequação de texto de bula;
- ✓ Ajustes no Plano de Farmacovigilância;
- ✓ Envio de material educativo mencionado no PFV;
- ✓ Plano de Minimização de Risco;
- ✓ Dados de estudo(s) mencionado(s) no PFV;
- ✓ Elaboração e envio de material educativo para pacientes;
- ✓ Elaboração e envio de material educativo para prescritores;
- ✓ Esclarecimento quanto à classificação dos riscos identificados e potenciais;
- ✓ Bula atualizada;
- ✓ Plano de Farmacovigilância;
- ✓ Informações sobre eventos adversos ocorridos em outros países onde o produto é comercializado;
- ✓ Esclarecimento quanto à categoria de risco na gravidez;
- ✓ Relatório de Farmacovigilância;
- ✓ Questionamento sobre implementação de programa de coleta de dados no Brasil semelhante ao do exterior;
- ✓ Adoção de medida(s) de minimização de risco para medicamento biosimilar semelhante(s) à(s) implementada(s) para o medicamento comparador.

Essas ações adicionais de farmacovigilância solicitadas às empresas pleiteantes de registro de medicamento foram baseadas em evidências encontradas nas informações pesquisadas durante a análise de cada Plano de Farmacovigilância.

As solicitações de adequação de texto de bula se referem às sessões de “Advertências e Precauções”, “Reações Adversas”, “Interações” e “Contraindicações”, que são os tópicos considerados na avaliação de PFV e PMR pela GFARM. Essas solicitações foram motivadas por divergências entre a proposta de bula apresentada pela empresa e o conteúdo de bulas internacionais, dados internacionais de pós-mercado, dados de estudos que a empresa não considerou importantes para incluir na bula, características da classe do medicamento, entre outras informações julgadas pertinentes pelo avaliador.

As solicitações de bula ocorreram quando a empresa não havia enviado a proposta de bula para análise da GFARM junto com o Plano de Farmacovigilância.

As solicitações de esclarecimento quanto à categoria de risco na gravidez ocorreram quando a empresa não informou na bula ou o fez inadequadamente.

Ajustes no Plano de Farmacovigilância foram solicitados diante de apresentação do documento em formato inadequado ou com ausência de informações importantes.

As solicitações de esclarecimento quanto à classificação dos riscos identificados e potenciais ocorreram diante da necessidade do avaliador para compreender melhor a lógica utilizada pela empresa na classificação dos riscos, a fim de poder avaliar a aplicabilidade das ações propostas pela empresa para o gerenciamento desses riscos.

Solicitações de envio de material educativo mencionado no PFV ocorreram quando a empresa informou a utilização e não encaminhou o material para ser avaliado pela GFARM.

Dados de estudo(s) foram solicitados quando a empresa mencionou no PFV algum estudo de segurança e não informou os dados obtidos.

As solicitações de Plano de Farmacovigilância ocorreram quando a empresa enviou, equivocadamente, algum outro documento no lugar do PFV, ou enviou um PFV extremamente inadequado.

A solicitação de Relatório de Farmacovigilância se deu diante de evidência de comercialização do produto no exterior há um tempo razoável e suspeita de problemas de segurança identificados no pós-mercado que não constavam no PFV, o qual fora baseado somente nos estudos pré-registro.

As solicitações de elaboração e envio de material educativo para pacientes e para prescritores ocorreram diante de necessidade identificada pelo avaliador para dar destaque e tornar mais claras as informações sobre os riscos para esses públicos.

As solicitações de informações sobre eventos adversos ocorridos em outros países onde o produto é comercializado ocorreram diante da constatação de dados no sistema internacional de notificações da OMS que precisaram de mais esclarecimentos por parte da empresa, a fim de se poder avaliar a pertinência de adoção de medidas no Brasil.

O questionamento sobre implementação de programa de coleta de dados no Brasil semelhante ao do exterior foi motivado por achado do avaliador durante a pesquisa para complementação da análise. Foi enviado questionamento e não solicitação de implementação porque não estava claro para o avaliador se tal programa seria aplicável à realidade brasileira.

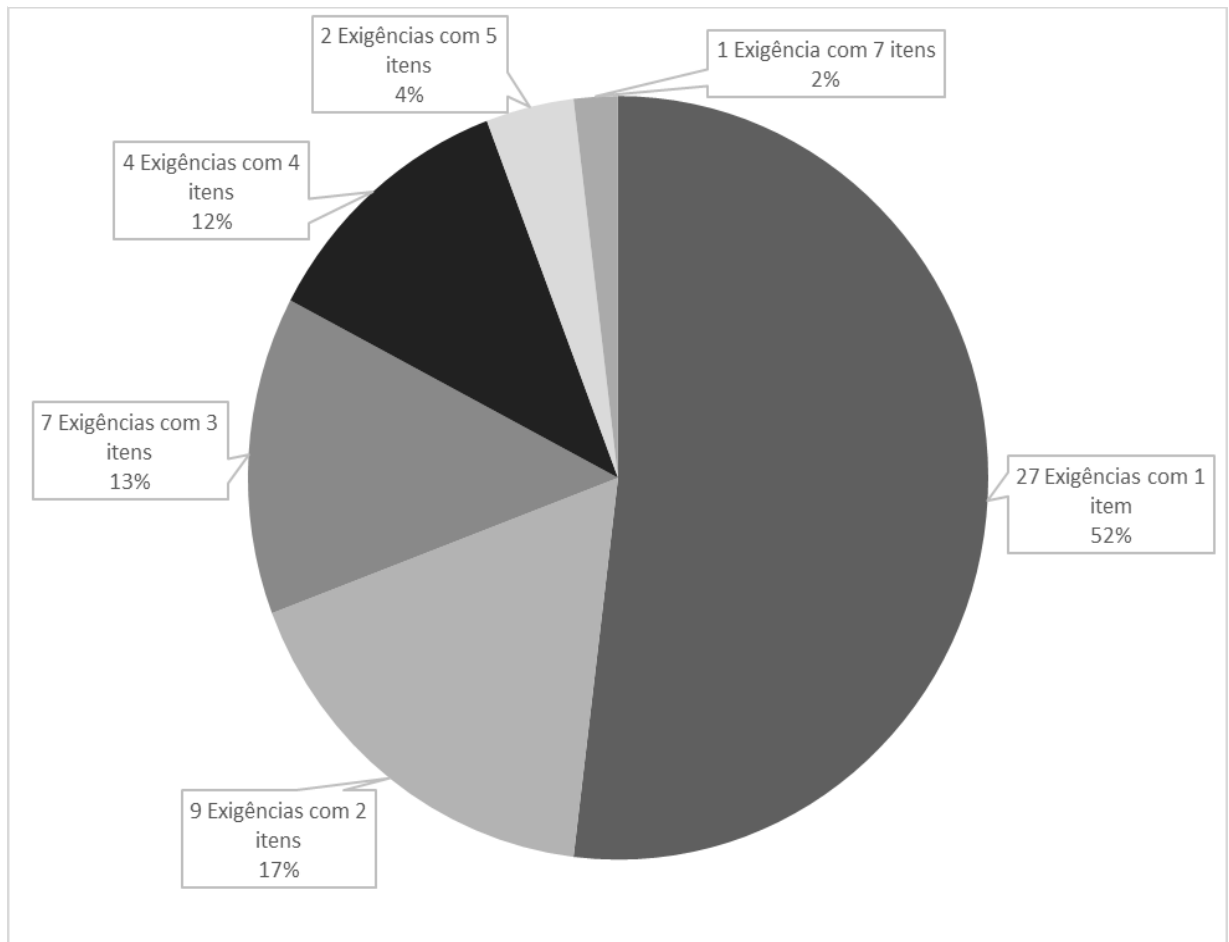
As solicitações de PMR ocorreram diante da identificação pelo avaliador de necessidade desse tipo de Plano, sendo que a empresa havia julgado desnecessário.

A solicitação para medicamento biossimilar adotar medida de minimização de risco implementada para o comparador ocorreu diante de evidência de medida de segurança empregada pelo medicamento comparador que seria imprescindível que o biossimilar também implementasse. Isso porque os medicamentos biossimilares são registrados sem a necessidade de estudos de segurança específicos, e sim com base nos dados de segurança do medicamento comparador. Logo, se o comparador emprega determinada medida de segurança, espera-se que o biossimilar também o faça.

6.3.2 Perfil quantitativo

Já o perfil quantitativo, foi estabelecido identificando-se o número de itens demandados por exigência, conforme demonstrado no Gráfico 3, e quantas vezes cada ação foi demandada, conforme demonstrado na Tabela 2.

Gráfico 3 – Distribuição do número de itens solicitados por exigência, no período de 1/7/2017 a 31/12/2017.



Fonte: Dados da pesquisa, obtidos a partir das exigências acessadas por meio do sistema Datavisa.

Tabela 2 – Distribuição quali-quantitativa dos itens solicitados pela GFARM nas exigências encaminhadas às empresas farmacêuticas no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017.

Itens solicitados nas exigências	Número de exigências em que o item aparece
Adequação de texto de bula	45
Ajustes no Plano de Farmacovigilância	16
Envio de material educativo mencionado no PFV	7
Plano de Minimização de Risco	6
Dados de estudo(s) mencionado(s) no PFV	6
Elaboração e envio de material educativo para pacientes	5
Elaboração e envio de material educativo para prescritores	5
Esclarecimento quanto à classificação dos riscos identificados e potenciais	3
Bula atualizada	3
Plano de Farmacovigilância	3
Informações sobre eventos adversos ocorridos em outros países onde o produto é comercializado	3
Esclarecimento quanto à categoria de risco na gravidez	2
Relatório de Farmacovigilância	1
Questionamento sobre implementação de programa de coleta de dados no Brasil semelhante ao do exterior	1
Adoção de medida(s) de minimização de risco para medicamento biosimilar semelhante(s) à(s) implementada(s) para o medicamento comparador	1

Fonte: Dados da pesquisa, obtidos a partir das exigências acessadas por meio do sistema Datavisa.

De acordo com o Gráfico 3, observou-se que em 52% (cinquenta e dois por cento) das exigências constava apenas um item, o qual se refere a adequação de texto de bula. Esse item aparece não somente nas 27 (vinte e sete) exigências com item único, mas também em outras 18 (dezoito) exigências com outros itens, alcançando um total de 45 (quarenta e cinco) das 52 (cinquenta e duas) exigências,

conforme demonstrado na Tabela 2. Trata-se de item considerado de extrema importância, pois atualmente a bula é o principal instrumento de comunicação de segurança para pacientes e prescritores. Logo, considera-se primordial que as informações de bula sejam as mais claras e completas possíveis.

6.4 Revisão do Procedimento Operacional Padrão (POP) - Produto

Para essa revisão, partiu-se da versão 2010, utilizada à época na GFARM. Ao se priorizar a análise pré-mercado de PFV e PMR, inclusive com a incorporação do auxílio de estagiários do curso de Farmácia, percebeu-se que o passo a passo no POP utilizado precisava se tornar mais claro para se realizar uma análise mais padronizada e adequada de risco no pré-mercado, capaz de apontar, se necessário, medidas de ajustes no processo de registro, bem como intervenções no pós-registro. Diante disso, iniciou-se o processo de revisão e atualização, fazendo-se alterações no POP com base na *expertise* da pesquisadora na análise de Planos de Farmacovigilância e Planos de Minimização de Risco. Em seguida, realizou-se reunião com outros técnicos responsáveis pela análise desses documentos, apresentando-se a proposta de POP revisado e colhendo-se sugestões.

Durante esse processo de revisão do POP, tentou-se tornar mais claras as instruções no passo a passo para a análise.

Para facilitar o monitoramento e rastreamento das ações demandadas a partir da análise de PFV e PMR, elaborou-se uma listagem dos possíveis itens de exigência, com base na experiência dos avaliadores. Acrescentou-se um campo aberto (Outros) para possibilidades que não tenham sido identificadas no período, pois se trata de um processo dinâmico.

Essa listagem passou a ser utilizada na parte final dos pareceres de análise de Planos de Farmacovigilância e de Minimização de Risco, para serem marcados os campos pertinentes e, com isso, facilitar o monitoramento pós-mercado, com foco nos pontos identificados na análise no processo de registro.

Os encaminhamentos listados consistiam em:

- ✓ Solicitação de elaboração/atualização de Plano de Minimização de Risco
- ✓ Solicitação de ajustes no Plano de Farmacovigilância
- ✓ Inspeção do sistema de Farmacovigilância da empresa
- ✓ Revisão/alteração de bula
- ✓ Proposição de novos estudos (de fase IV)
- ✓ Solicitação de dados de estudos finalizados ou em andamento
- ✓ Produção de Alerta
- ✓ Solicitação à empresa de Carta aos Profissionais de Saúde
- ✓ Solicitação de dados de pós-mercado
- ✓ Sugestão de Indeferimento do Registro
- ✓ Outros encaminhamentos. Descrever: Monitoramento (EXEMPLO)

Em junho de 2019, essa listagem foi atualizada, considerando-se os itens das exigências exaradas no período estabelecido neste trabalho. Além disso, o monitoramento, que antes era considerado um exemplo de “outros encaminhamentos”, foi inserido na listagem como um campo fixo (Monitoramento), o qual deve ser assinalado para todos os relatórios de análise, independentemente de ser exarada exigência, pois todos os produtos precisarão de monitoramento no pós-mercado.

Assim, atualmente, a listagem consiste em:

- ✓ Solicitação de elaboração/atualização de Plano de Minimização de Risco,
- ✓ Solicitação de ajustes no Plano de Farmacovigilância,
- ✓ Inspeção do sistema de Farmacovigilância da empresa,
- ✓ Revisão/alteração de bula
- ✓ Proposição de novos estudos (de fase IV)
- ✓ Solicitação de dados de estudos finalizados ou em andamento
- ✓ Produção de Alerta
- ✓ Solicitação à empresa de Carta aos Profissionais de Saúde
- ✓ Solicitação de dados de pós-mercado
- ✓ Envio de material educativo mencionado no PFV;

- ✓ Elaboração e envio de material educativo para pacientes;
- ✓ Elaboração e envio de material educativo para prescritores;
- ✓ Esclarecimento quanto à classificação dos riscos identificados e potenciais;
- ✓ Informações sobre eventos adversos ocorridos em outros países onde o produto é comercializado;
- ✓ Esclarecimento quanto à categoria de risco na gravidez;
- ✓ Relatório de Farmacovigilância;
- ✓ Questionamento sobre implementação de programa de coleta de dados no Brasil semelhante ao do exterior;
- ✓ Adoção de medida(s) de minimização de risco para medicamento biosimilar semelhante(s) à(s) implementada(s) para o medicamento comparador.
- ✓ Sugestão de Indeferimento do Registro
- ✓ Monitoramento
- ✓ Outros encaminhamentos. Descrever:

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram que é pertinente e necessária a análise de Plano de Farmacovigilância no processo de registro de medicamentos no Brasil, pois isso constitui uma importante ferramenta proativa de farmacovigilância, a qual contribui para a entrada de medicamentos no mercado brasileiro com um perfil de segurança aceitável e com medidas de monitoramento e minimização de risco pós-mercado adequada e oportunamente estabelecidas.

Ressalta-se que esses resultados são úteis para demonstrar o comprometimento da GFARM em fortalecer a postura preventiva de interesse sanitário, auxiliando no cumprimento da missão institucional da Anvisa, além de contribuir para a garantia do direito à saúde, previsto na Constituição.

Além disso, esses resultados constituem um desafio para a GFARM e a Anvisa, no sentido de garantirem boa comunicação com o setor regulado, a fim de poderem contribuir com melhor qualidade das ações de monitoramento do uso de medicamentos.

O produto do Mestrado Profissional foi a revisão e atualização do POP de análise de Planos de Farmacovigilância e de Minimização de Risco da GFARM. A versão revisada do POP foi denominada versão 2017 e foi aprovada pelo gestor da GFARM e implementada a partir de março de 2018. As versões anterior e revisada foram apresentadas à Banca, a qual considerou atendido o requisito de apresentação de um produto no Mestrado profissional. No entanto, as versões do POP não poderão ser anexadas à Dissertação por se tratarem de procedimentos internos que não podem ser publicados na íntegra.

8 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, conclui-se que os Planos de Farmacovigilância apresentados pelos detentores de registro de medicamentos no Brasil, no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017, em sua maioria, não apresentaram medidas de mitigação dos riscos suficientes para o controle ou eliminação desses riscos no mercado brasileiro.

Como produto do Mestrado Profissional, foi revisado e atualizado o Procedimento Operacional Padrão (POP) de análise de Plano de Farmacovigilância (PFV) e Plano de Minimização de Risco (PMR) da Gerência de Farmacovigilância (GFARM). O processo de revisão e atualização foi concluído por meio da versão 2017 do POP, a qual foi aprovada pelo gestor e efetivada pela GFARM em março de 2018. Essa revisão tornou mais claras as instruções do passo a passo para análise e facilitou a aplicabilidade do POP na elaboração de pareceres mais padronizados.

REFERÊNCIAS

AAGAARDA, L.; SOENDERGAARDA, B.; ANDERSEN, E.; KAMPMANN, J. P.; HANSEN, E. H., ***Creating knowledge about adverse drug reactions: A critical analysis of the Danish reporting system from 1968 to 2005***. Soc Sci Med. Sep 2007; 65 (6): 1296–1309.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 47, de 8 de setembro de 2009**. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_47_2009_COMP.pdf/00172aeb-caab-4016-bc11-d318a8b74170>. Acesso em: 28 mai. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. GERÊNCIA DE FARMACOVIGILÂNCIA. **Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos**, Brasília: 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Guias+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+para+Detentores+de+Registro+de+Medicamentos+-+documento+completo/f3fc06a5-97e6-4bbc-848d-750bcefb99e0>>. Acesso em: 24 jan. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010**. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 17 de dezembro de 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013**. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 de julho de 2013. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=32&data=26/07/2013>. Acesso em 15 mar. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC 60, de 10 de outubro de 2014**. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867994/%283%29RDC_60_2014_COMP.pdf/e9edc5a3-9fec-4f0e-9b66-f8edfe5ace61>. Acesso em: 26 mai. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Planejamento Estratégico 2015 para o período de 2016 - 2019**, disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/planejamento-estrategico>. Acesso em 17 jun 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **ORIENTAÇÃO DE SERVIÇO (O.S.) nº 38/DIMON/DIARE, de 06/10/2017**, publicada no Boletim de Serviço nº 47, de 09 de outubro de 2017. Disponível em: http://intravisa.anvisa.gov.br/web/guest/bs/-/asset_publisher/HRPDFnkHLhq2/document/id/1919620?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fintravisa.anvisa.gov.br%2Fweb%2Fguest%2Fbs%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_HRPDFnkHLhq2%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_101_INSTANCE_HRPDFnkHLhq2_advancedSearch%3Dfalse%26_101_INSTANCE_HRPDFnkHLhq2_keywords%3D%26_101_INSTANCE_HRPDFnkHLhq2_delta%3D30%26p_r_p_564233524_resetCur%3Dfalse%26_101_INSTANCE_HRPDFnkHLhq2_cur%3D4%26_101_INSTANCE_HRPDFnkHLhq2_andOperator%3Dtrue. Acesso em 04 jul 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada RDC 255, de 10 de dezembro de 2018**. Diário Oficial da União de 11/12/2018. Aprova e promulga o Regimento Interno da Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/%284%29RDC_255_2018_COMP.pdf/247e001e-596b-4865-8692-2eb1328ba31a>. Acesso em: 10 junho. 2019.

APPEL, J., *Reputation and power crystallized: thalidomide, Frances Kelsey, and phased experiment, 1961-1966*. In: Carpenter, Daniel P. *Reputation and power: organizational image and pharmaceutical regulation at the FDA*. New Jersey: Princeton University Press. p.228-297. 2010.

BARROS, J. A. C., **A preocupação com os efeitos indesejáveis dos medicamentos. Importância dos sistemas de farmacovigilância**. Saúde em Debate. 1992; (36):76-80.

BRASIL. **Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013**. Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm>. Acesso em: 27 mai. 2019.

BRASIL. **Lei 6.360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm>. Acesso em: 31 mai. 2019.

BRASIL. **Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm>. Acesso em: 26 mai. 2019.

BRASIL. **Lei 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm>. Acesso em: 25 mai. 2019.

BRASIL. **Lei 12.401, de 28 de abril de 2011**, e regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm. Acesso em: 15 mai. 2019.

BRASIL. **Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016**. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, e a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 de dezembro de 2016.

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**: promulgada em 5 de outubro de 1988, atualizada até a Emenda Constitucional nº 99, de 14 de dezembro de 2017. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 10 fev. 2019.

CALVO, B.; ZUÑIGA, L., **Risk Management Plan and Pharmacovigilance System**. Biopharmaceuticals: Biosimilars, Risk Management Trends, Prof. Giancarlo Nota (Ed.), ISBN: 978-953-307-314-9, InTech, 2011. Available from: <http://www.intechopen.com/books/risk-management-trends/risk-managementplan-and-pharmacovigilance-system-biopharmaceuticals-biosimilars>. Acesso em: 2 mai 2019.

CARVALHO, J. P., **Estratégias para a elaboração do Plano de Farmacovigilância considerando o conhecimento e opinião dos profissionais de uma indústria pública**. Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

COELHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P., **Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência**. Cad. Saúde Pública vol.15 n.3 Rio de Janeiro July/Sept. 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1999000300021. Acesso em: 13 mar 2019.

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP), **Report of the CHMP working group on benefit-risk assessment models and methods**. (CHMP) 2007. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069668.pdf (Date Accessed: 13/02/2019).

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP), **Reflection paper on benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for human use.** (CHMP) 2008. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069634.pdf (Date Accessed: 13/02/2019).

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS), **Report of CIOMS Working Group IV. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals.** (CIOMS) 1998. Available from URL: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/benefit-risk.pdf> (Date Accessed: 13/02/2019).

DIECK, G.S.; SHARRAR, R. G., **Preparing for safety issues following drug approval: pre-approval risk management considerations.** *Ther Adv Drug Saf* (2013) 4(5) 220–228.

FIGUEIREDO, P. M.; COSTA, A. A.; CRUZ, F. C.; MELO, J. R. R. E GÓES, T. P. A., **Reações adversas a medicamentos.** *Fármacos e medicamentos*, ano VI, n. 34, p. 32-9, São Paulo, 2005.

FORNASIER, G.; FRANCESCON S.; LEONE R.; BALDO, P., An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40(4): 744–747. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132952/>. Acesso em: 30 mar. 2019.

HARTFORD, C. G.; PETCHEL, K.S.; MICKAIL, H.; PEREZ-GUTTHANN, S.; MCHALE, M.; GRANA, J.M.; MARQUEZ, P. **Pharmacovigilance during the pre-approval phases: an evolving pharmaceutical industry model in response to ICH E2E, CIOMS VI, FDA and EMEA/CHMP risk-management guidelines.** *Drug Saf.* 2006; 29(8):657-73.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION (ICH). **About ICH History.** ICH harmonisation for better health. [Online] Disponível em: <https://www.ich.org/about/history.html>. [Acesso em: 20/02/2019].

LEANDRO, J. A.; SANTOS, F. L., **História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa, 1959-1962.** *Saúde e Sociedade*, v.24, n.3, p.991-1005. 2015.

LUCHESE, Geraldo. A vigilância sanitária no sistema único de saúde. **Cadernos de Textos da I Conferência Nacional de Vigilância Sanitária.** Brasília: ANVISA, 2001a, p. 53-69.

MELO, D. O. de; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S., **A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos.** *Rev. Bras. Cienc. Farm.* vol.42 no.4 São Paulo Oct. /Dec. 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 17 abr 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria 577, de 20 de dezembro de 1978.** Recomenda a Câmara Técnica de medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que, para cumprimento ao disposto no inciso XIV do artigo 23 do regimento aprovado pela Portaria Ministerial 204, de 4 de maio de 1978, adote as providências necessárias a viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, que terá por finalidade a notificação, registro e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=1-9-29-1978-12-20-577>>. Acesso em: 26 mai. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria 802, de 08 de outubro de 1998.** Institui o Sistema de Controle e Fiscalização em toda a cadeia dos produtos farmacêuticos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1998/prt0802_08_10_1998.html. Acesso em: 26 mai. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria 696, de 7 de maio de 2001.** Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0696_07_05_2001.html>. Acesso em: 26 mai. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas da Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o controle da hanseníase.** Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2016/Lei/L13411.htm. Acesso em: 10 jun. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria de Consolidação 2, de 28 de setembro de 2017.** Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html>. Acesso em: 1 jun. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria de Consolidação 4, de 28 de setembro de 2017.** Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html>. Acesso em: 31 mai. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Medicamentos (PNM)** (Origem: Portaria MS/GM 3916/1998). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf. Acesso em: 20 mai. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria 1.660, de 22 de julho de 2009.** Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html>. Acesso em: 31 mai. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Talidomida: orientação para o uso controlado**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

MORO, A.; INVERNIZZI, N., **A tragédia da talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos**. História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.24, n.3, jul.-set. 2017, p.603622. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702017000300603. Acesso em: 05 abr 2019.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M. de., **Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 99-112, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The Importance of Pharmacovigilance**. Safety Monitoring of Medicinal Product. In, United Kingdom: World Health Organization, 2002. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>. Acesso em: 12 fev. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS) - Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. **A importância da Farmacovigilância**. Brasília: 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2019.

ROUTLEDGE, P., **150 years of pharmacovigilance**. The Lancet. Apr 1998; 351: 1200-01.

ROZENFELD, S., **Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas**. Cad. Saúde Pública vol.14 n.2 Rio de Janeiro Apr. /June 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines**. Geneva, October 2004.

ANEXOS

Anexo A – Parecer de aprovação do projeto de pesquisa: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (CEP/UFC):

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA NA PRÉ-APROVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO NO BRASIL: UMA FERRAMENTA DE FARMACOVIGILÂNCIA PROATIVA PARA MELHORAR A MINIMIZAÇÃO DE RISCOS NA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Pesquisador: ARGENTINA SANTOS DE AS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02162318.9.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Universidade Federal do Ceará - UFC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.037.865

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo exploratório, descritivo, com abordagem qualitativa e quantitativa, adaptada pelos pesquisadores conforme as características do processo de trabalho na Gerência de Farmacovigilância GFARM. Neste trabalho, utiliza-se como amostra o número de Planos de Farmacovigilância analisados pela GFARM no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017. Será elaborada tabela em Excel®, inserindo-se: O número de Planos de Farmacovigilância aguardando análise da GFARM para o registro de medicamentos na Anvisa em 30 de junho de 2017 (passivo de documentos para análise). O número de Planos de Farmacovigilância encaminhados à GFARM no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017. O número de Planos de Farmacovigilância que foram analisados e aprovados sem exigências da GFARM. O número de Planos de Farmacovigilância que foram analisados e geraram exigências da GFARM às empresas pleiteantes do registro. A partir dessas informações, será calculado o percentual de Planos analisados pela GFARM no período e, em seguida, o percentual dos que foram aprovados sem exigências e o dos que a GFARM precisou emitir alguma exigência para a empresa pleiteante do registro. Complementarmente, serão consultadas as exigências demandadas às

empresas no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017, a partir da avaliação dos Planos de Farmacovigilância submetidos no processo de registro. A partir dessas exigências, será levantado o perfil das ações adicionais de farmacovigilância demandadas às empresas a partir da análise dos Planos de Farmacovigilância.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Destacar a importância da análise de Planos de Farmacovigilância no pré-registro, como importante ferramenta de farmacovigilância pró-ativa para fortalecer as ações de minimização de risco pós-mercado.

Objetivo Secundário:

Demonstrar os resultados dos esforços da área de farmacovigilância da Anvisa para priorização da análise Planos de Farmacovigilância na fase pré-registro de medicamento; levantar o perfil das ações adicionais de farmacovigilância demandadas às empresas no período de 1º de julho a 31 de dezembro de 2017, a partir da avaliação dos Planos de Farmacovigilância submetidos no processo de registro de medicamentos. fortalecer a postura preventiva de interesse sanitário, auxiliando no cumprimento da missão institucional da Anvisa e na garantia do direito à saúde previsto na Constituição Federal de 1988.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os resultados obtidos com o estudo aqui proposto serão úteis para favorecer a farmacovigilância proativa e o uso seguro de medicamentos disponibilizados no mercado brasileiro. Além disso, contribuirão para a compreensão da importância do gerenciamento dos riscos associados ao uso de medicamentos, constituindo incremento na postura preventiva de interesse sanitário e na garantia do direito à saúde previsto na Constituição Federal de 1988, bem como auxiliar no cumprimento da missão institucional da Anvisa, que consiste em “proteger e promover a saúde da população, garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso”, conforme consta no Código de Ética dessa instituição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esse estudo poderá contribuir para a rotina da Anvisa permitindo maior celeridade nos processos de aprovação de novos medicamentos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Todos os termos foram devidamente apresentados.

Recomendações: Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1226789.pdf	30/10/2018 17:00:13		Aceito
Outros	SolicitaInfPesquisa.pdf	30/10/2018 16:52:11	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
Outros	TermoCompUtDados.pdf	30/10/2018 16:51:15	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
Outros	FielDeposit.pdf	30/10/2018 16:41:29	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
Outros	CartaAprec.pdf	30/10/2018 16:39:21	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_investigador.docx	30/10/2018 16:33:54	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Isencaotcle.pdf	30/10/2018 16:32:29	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DecConcord.pdf	30/10/2018 16:31:25	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutInstitucional.pdf	30/10/2018 16:30:11	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_Argentina.pdf	30/10/2018 16:27:38	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito

			SA	
Orçamento	ORCAMENTO.docx	26/09/2018 17:33:18	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_DA_INSTITUICAO.doc x	26/09/2018 17:31:14	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	26/09/2018 17:30:33	ARGENTINA SANTOS DE SA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

FORTALEZA, 26 de novembro de 2018

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)