



Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e
Vacinas Pós-Autorização de Uso Emergencial:
Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o enfrentamento
da COVID-19

Versão 2
Janeiro/2021



ANVISA
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

© 2021 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Tiragem: 2ª versão – 2021 [versão eletrônica]

Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Gerência de Farmacovigilância
Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária
SIA Trecho 5, Área Especial 57, bloco D, 1º Andar CEP: 71205-050, Brasília – DF Tels: (61) 3462-5458 Fax:
(61) 3462-5453
E-mail: farmacovigilancia@anvisa.gov.br
Home page: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>
Responsabilidade Técnica: Gerência de Farmacovigilância

Ficha Catalográfica

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Farmacovigilância. Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária. Quinta Diretoria/Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência de Farmacovigilância, Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 26 p.

1. Farmacovigilância. 2. Vigilância Sanitária. 3. Eventos Adversos Pós-Vacinais. COVID-19



Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	6
Apresentação	7
Introdução.....	9
Desafios para a farmacovigilância durante a pandemia	10
Plano estratégico de farmacovigilância durante e após a pandemia	11
Notificações de Eventos Adversos.....	12
Medicamentos	12
Vacinas.....	15
Vigilância Sentinela	16
Plano de Gerenciamento de Risco.....	17
Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco	17
Gerenciamento de Sinal	18
Grupo de Especialistas	18
Comissão Interna de Monitoramento	18
Câmara Técnica de Farmacovigilância	19
Sala de Situação.....	19
Intercâmbio de Informações.....	19
Nacional.....	19
Internacional	20
Qualificação.....	21
Transparência e Comunicação	21
Considerações.....	22
Referências bibliográficas.....	23



Lista de Abreviaturas e Siglas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CGPNI	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
CIEVS	Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde
DEIDT	Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
EAPV	Eventos adversos pós-vacinação
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
GGMON	Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICMRA	Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
MedDRA	Dicionário Médico para Atividades Regulatórias
MS	Ministério da Saúde
NOTIVISA	Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PGR	Plano de Gerenciamento de Risco
POP	Procedimento Operacional Padrão
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPBR	Relatório Periódico de Benefício-Risco
SNVEAPV	Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UMC	Uppsala Monitoring Centre
VigiMed	Sistema de Vigilância de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas
Vigipós	Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

Apresentação

As vacinas estão entre os medicamentos mais seguros para o uso humano, proporcionando amplos benefícios à saúde pública de um país. Contudo, como qualquer outro medicamento, não são isentas de riscos. Portanto, é essencial monitorar de perto a segurança e eficácia de qualquer medicamento depois de autorizado [20].

Em situações de emergência de saúde pública, o desenvolvimento de qualquer medicamento ou vacina envolve um número limitado de participantes nos estudos clínicos. Tais estudos, nesse contexto, são acompanhados por um período relativamente curto em condições controladas, requerendo uma atuação intensiva de vigilância dos eventos adversos durante a utilização em grande escala.

Após a autorização do uso emergencial ou registro da Vacina contra a COVID-19, a Anvisa espera e estimula que um grande volume de informações sobre reações adversas durante a imunização seja registrado nos sistemas oficiais. Estes eventos adversos pós-vacinação serão avaliados e revisados em sua relação benefício-risco e comunicados oportunamente.

No Brasil, a Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON), da Quinta Diretoria (DIRE5) da Anvisa, é sede do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), que representa o Brasil no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde. Entre as suas atribuições está a identificação precoce de reações adversas novas e aumento do conhecimento sobre reação adversa pouco descrita e que tenha uma possível relação de causalidade com a vacina [12].

As estratégias presentes neste documento constituem as atividades desenvolvidas pela Gerência de Farmacovigilância em sua rotina, acrescidas de estratégias específicas para o monitoramento dos produtos usados na pandemia da COVID-19, e baseiam-se no Sistema de Notificação e Investigação de Produtos em Vigilância Sanitária, Boas Práticas de Farmacovigilância, no Programa Nacional de

Imunizações, nas recomendações de Organismos Internacionais e, além das lições aprendidas com as epidemias anteriores, na cooperação entre as Autoridades Reguladoras de vários países do mundo.

As ações que integram o Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós-Autorização de Uso Emergencial: Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o enfrentamento da COVID-19 poderão sofrer alterações para serem aperfeiçoadas, sempre que necessário, cujas versões constarão como apêndice deste documento.

Gerência de Farmacovigilância

Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária

Quinta Diretoria-Anvisa



Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 30 de janeiro de 2020, declarou como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional o surto da COVID-19 e, em 12 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada como uma pandemia [1]. A pandemia, causada por um novo Coronavírus - SARS-CoV-2, trouxe diversos desafios e assola dezenas de países, desde dezembro de 2019 [2].

De forma a combater essa ameaça à saúde pública, diversas terapias com potencial para tratar infecções por coronavírus foram identificadas e estão sendo implantadas em muitos países. Novos medicamentos, como o remdesivir, estão sendo testados para este fim, e vários medicamentos antigos, como a hidroxicloroquina e o lopinavir/ritonavir, estão sendo adaptados para novos usos. Além disso, várias vacinas de diferentes tipos estão em desenvolvimento. O monitoramento da segurança dos medicamentos é uma prioridade e, dada a vasta escala de programas de vacinação que estarão em curso, o monitoramento e a notificação detalhada de todos os eventos adversos serão vitais [3].

Diante deste cenário complexo, as decisões relacionadas ao tratamento e prevenção terão de se basear nos dados observacionais disponíveis, como os relatados em bancos de dados de eventos adversos espontâneos. A revisão oportuna dos dados recebidos e a detecção de sinal em tempo real podem fornecer informações de segurança importantes. Portanto, garantir e apoiar a coleta de dados de alta qualidade de notificações de eventos adversos serão responsabilidades essenciais de nosso trabalho diário, além de aprimorar a comunicação de risco e a colaboração dentro da farmacovigilância e com os sistemas de saúde [3].

De modo a enfrentar esses desafios, este documento estabelece as diretrizes e as estratégias da Anvisa para apoiar a tomada de decisão regulatória em farmacovigilância, durante a emergência de saúde pública no Brasil decorrente da pandemia de COVID-19.

De forma complementar e suplementar, ações especificamente dedicadas à farmacovigilância de vacinas a serem desenvolvidas de forma conjunta com a

Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (CGPNI/DEIDT/SVS/MS), constam de outro documento denominado de **Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-vacinação**, e compõem o conjunto de documentos que balizam as ações de farmacovigilância para enfrentamento desta pandemia.

Desafios para a farmacovigilância durante a pandemia

As Agências Reguladoras desenvolveram estratégias para encurtar o tempo entre o aparecimento da nova doença e o acesso a uma terapia específica ou vacina, enquanto garantem sua eficácia, segurança e qualidade [4].

Além do registro sanitário, a Anvisa criou um mecanismo para que as empresas possam requerer uma autorização de uso emergencial e temporária para uma vacina experimental contra a doença, durante a vigência da emergência em saúde pública, conforme guia e Resolução - RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020, publicados pela Anvisa [5,6].

Outra via para acelerar a disponibilidade de vacinas contra COVID-19 em território nacional encontra-se na legislação vigente, abrindo caminho para autorização excepcional e temporária de importação de quaisquer medicamentos sem registro na Anvisa considerados essenciais para auxiliar no combate à pandemia do coronavírus.

As vacinas contra a COVID-19 que forem importadas e distribuídas sob esta última circunstância deverão seguir os mesmos procedimentos de vigilância preconizados para as vacinas com autorização temporária de uso emergencial, regulamentadas pelo Guia supracitado e pela RDC nº 444/2020 da Anvisa [5,6].

Essas condições tornam a fase de pós-autorização ainda mais importante para a proteção dos usuários e da saúde dos profissionais. Durante a emergência de saúde pública, o uso de novos medicamentos, novos usos para medicamentos já autorizados, uso compassivo ou ampliado em grupos de pacientes deve ser acompanhado por um plano de vigilância pós-autorização para prevenir, detectar e responder de forma adequada e oportuna aos eventos e incidentes relacionados a esses produtos.

Outras medidas regulatórias para minimizar o risco, além do escopo da farmacovigilância, também podem ser necessárias, como alterações nos requisitos legais para prescrição ou dispensação dos medicamentos envolvidos, alterações nas condições de uso estipulado nas especificações técnicas, ou medidas adicionais para desencorajar o uso de medicamentos para indicações não autorizadas de eficácia não comprovada.

Plano estratégico de farmacovigilância durante e após a pandemia

Como parte das estratégias de farmacovigilância durante esta pandemia, deve-se atentar à elaboração de estratégias que priorizem as atividades de vigilância *per se*, combinando procedimentos ativos e passivos e a gestão de contingências, recursos financeiros, papéis e responsabilidades, recursos humanos, mecanismos de monitoramento, *feedback*, ajuste de atividades e identificação de grupos vulneráveis ou em risco [4].

Como uma de suas principais atividades durante a pandemia, a ANVISA deve avaliar a qualidade e o grau de disponibilidade de evidências para a tomada de decisão. Esta avaliação baseada em informações de diferentes fontes (ensaios clínicos, relatórios periódicos de segurança, outras agências, alertas internacionais, sistemas de vigilância do país etc.) será necessária para medicamentos novos e medicamentos registrados que apresentem nova indicação, uma vez que um novo uso pode estar relacionado a diferenças no aparecimento, na frequência ou na gravidade de eventos [4].

Os bancos de dados e as outras ferramentas para colaboração e para a identificação de eventos adversos ou alertas podem fornecer suporte adicional para essas ações. A verificação rotineira desses alertas acerca da segurança dos medicamentos, emitidos por autoridades regulatórias estrangeiras e pelo *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), Centro Colaborador de Farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS), também deve se constituir em uma prática dos Centros Nacionais de Farmacovigilância [12].

Notificações de Eventos Adversos

A observação sistemática de eventos adversos a medicamentos em uso é imprescindível para realizar a avaliação periódica da relação benefício-risco, em comparação aos eventos adversos já conhecidos, bem como para o conhecimento de eventos adversos raros e não descritos em bula que, porventura, possam surgir durante a utilização.

A notificação espontânea é um componente essencial e bem desenvolvido do monitoramento de eventos adversos nos países. Geralmente apresenta menor custo e complexidade, sendo mais rápido de implementar do que estratégias ativas para medicamentos, mesmo em áreas com menos desenvolvimento regulatório [4].

Durante o enfrentamento da pandemia, o sistema de notificação espontânea pode ser reorientado, conforme o tipo de emergência. Podem ser implantadas estratégias adicionais para incentivar as comunicações, especialmente para capturar eventos sentinela associados a medicamentos sob enfoque pela pandemia, sejam estes recentemente autorizados ou com novas indicações de uso. Mecanismos operacionais devem ser fortalecidos e os atores devem ser informados sobre a importância de notificar a autoridade de saúde.

Dependendo do caso, isso tornará possível identificar sinais potenciais que indicam problemas relacionados ao uso que devem ser investigados. Atenção especial deve ser dada ao monitoramento da segurança em populações especiais, como crianças, mulheres grávidas e idosos, especialmente aqueles com comorbidades [4].

Medicamentos

Como parte das competências regimentais da GFARM, está a promoção, em âmbito nacional, da vigilância de eventos adversos relacionados a medicamentos, bem como a identificação e divulgação de sinais/alertas relativos às notificações de eventos adversos relacionados a medicamentos [9].

Por conseguinte, todas as notificações de eventos adversos a medicamentos, recebidas pelos sistemas Notivisa e VigiMed, são analisadas rotineiramente pela equipe da Gerência de Farmacovigilância da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON) da ANVISA.

Esta análise, em que se alcança a classificação de causalidade entre o medicamento-evento adverso, busca qualitativamente a detecção de sinais de segurança, mesmo que o número de notificações seja pequeno e sem significância estatística, levando em conta, por exemplo, se o evento é novo, desconhecido, não esperado, pouco frequente ou se surgiu após o uso de um medicamento novo.

Ademais, também se buscam sinais quantitativos, identificados em grandes bases de dados, como o VigiBase, que identifica a desproporcionalidade entre o número observado e o número esperado de notificações, envolvendo a mesma combinação de um medicamento e um evento adverso.

Após a identificação dos casos de desproporcionalidade, estes devem ser avaliados qualitativamente quanto à sua relevância e probabilidade de ser um sinal [10].

Entretanto, sempre é importante ressaltar que limitações como subnotificação e a ausência de denominadores e grupos de controle podem dificultar o estabelecimento de relações causais.

De forma a estabelecer gradações, notificação de suspeitas de reações adversas são estimuladas e monitoradas, priorizando o relato e a análise dos eventos adversos na seguinte ordem [4]:

1. Reações adversas graves associadas a produtos farmacêuticos usados para tratamento ou prevenção da infecção responsável pela pandemia.
2. Reações adversas graves associadas a outros produtos.
3. Reações novas, inesperadas ou não descritas.
4. Reações adversas não graves associadas a produtos farmacêuticos usados para tratamento ou prevenção da infecção responsável pela pandemia.
5. Reações adversas não graves relacionadas a outros produtos.

A GFARM/GGMON adota ações direcionadas para a melhoria da qualidade das notificações, bem como o aumento no seu índice de completude, a fim de aumentar a probabilidade de gerar conhecimento a partir dos registros de ocorrência de eventos adversos [11]. Além de detalhes demográficos, como sexo e idade do paciente, outros dados são particularmente úteis para analisar e identificar casos relacionados à COVID-19, e os notificadores devem ser estimulados a fornecer as seguintes informações:

1. histórico médico relevante (incluindo condições simultâneas).
2. resultado da reação.
3. resultados de testes e procedimentos.
4. causa da morte (se aplicável).
5. narrativa, diagnóstico e comentários do remetente.

É necessário que se codifique a indicação de uso para o medicamento suspeito utilizando os termos apropriados relacionados à COVID-19, disponíveis no Dicionário Médico para Atividades Regulatórias e a implementação das terminologias MedDRA para apoiar a recuperação e análise de notificações de eventos adversos [11].

Quando o tratamento é dado para indicações não aprovadas, ou uso off label, a resposta terapêutica também pode ser capturada usando o MedDRA; os termos que podem ser aplicados incluem “uso off label”, “produto terapêutico ineficaz para indicação não aprovada” e “produto terapêutico eficaz para indicação não aprovada”. Esses termos podem ser usados em conjunto com os termos de reação adversa aplicáveis para descrever o caso individual. O uso off label também pode ser capturado como informação adicional sobre o medicamento.

O envio de todas as notificações analisadas é realizado diariamente pelo Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na GFARM/GGMON, por meio do sistema VigiMed, que possui conexão com o banco de dados VigiBase da OMS [12].

No Brasil, os prazos e demais requerimentos para a notificação de eventos adversos pelos detentores de registro de medicamentos eram descritos na Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, a qual foi substituída recentemente pela Resolução - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, harmonizada com diversos guias do *International*

Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [13,14]. Já as notificações por estabelecimentos de saúde seguem as orientações da Resolução - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013 [15].

Vacinas

Para o monitoramento de vacina(s) contra o vírus SARS-CoV2, há próxima participação do Programa Nacional de Imunizações, tendo em vista que a CGPNI é responsável pelo registro, investigação e análise de causalidade dos eventos adversos relatados pela rede pública de saúde.

Os requisitos para a coleta, gerenciamento de dados e notificações individuais de suspeitas de reações adversas após vacinação nas salas de imunização foram abordados no Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação [21]. Este estabelece que os eventos adversos graves deverão ser comunicados pelos profissionais de saúde dentro das primeiras 24 horas de sua ocorrência, do nível local até o nacional, seguindo o fluxo determinado pelo Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SNVEAPV) [16].

O sistema eletrônico de notificações de EAPV a ser utilizado pelos notificadores, tanto referente às vacinas com registro sanitário, quanto referente às vacinas com autorização temporária de uso emergencial, será o e-SUS Notifica.

Na impossibilidade de acesso ao sistema pelos profissionais das salas de imunização, os notificadores deverão contatar primeiramente a(s) coordenação(ões) de imunização ou a vigilância epidemiológica local, Centro de Informações Estratégicas e em Vigilância em Saúde (CIEVS) ou ainda utilizar o VigiMed (<https://bityli.com/Vigimed>) para realizar suas notificações.

As Instituições cadastradas deverão utilizar seu login e senha e as não cadastradas deverão utilizar o *e-reporting* disponível no link <https://url.gratis/HveOL>.

Os detentores de registro das vacinas devem seguir os requisitos de farmacovigilância descritos no art. 34 da Resolução – RDC nº 406/2020 e comunicar à ANVISA quaisquer informações relevantes relacionadas à segurança das vacinas, devendo

notificar, em até 72h, situações de urgência identificadas na utilização de seus produtos e que afetem a segurança do paciente.

O requerente da concessão de uso emergencial, em caráter temporário, para vacinas COVID-19 possui as mesmas obrigações legais que os Detentores de Registro de Medicamentos quanto às ações de farmacovigilância. As notificações de eventos adversos graves, vinculados às vacinas registradas ou autorizadas, devem ser realizadas em até 24 horas no sistema eletrônico oficial VigiMed [5,6, 14].

Poderá ser útil o desenvolvimento de mecanismos de monitoramento de segurança, por meio de estudos observacionais, como complemento à farmacovigilância passiva, caso seja detectada esta necessidade [4].

A abordagem de vigilância ativa pelo requente do registro ou uso emergencial também poderá ser considerada - por exemplo, por meio de um protocolo específico para avaliar a potencial associação entre evento adverso, sua gravidade e a vacina, podendo ser desenvolvido pelo detentor do registro/autorização ou pela própria Autoridade Reguladora.

Vigilância Sentinela

O Brasil conta com a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, estratégia adicional de vigilância, regulamentada pela Resolução - RDC nº 51, de 29 de setembro de 2014. A Rede Sentinela é um conjunto de instituições de saúde que atuam na vigilância de eventos adversos e queixas técnicas relativas aos produtos sujeitos à vigilância sanitária utilizados na atenção à saúde com o objetivo de identificar, analisar, avaliar, tratar, monitorar e comunicar os riscos decorrentes do uso desses produtos. As notificações registradas pelos integrantes da rede sentinela são estimuladas e, presumivelmente, de maior qualidade. Juntamente à análise de notificações recebidas, de acordo com a necessidade de se fortalecer determinado sinal, são conduzidas consultas restritas às instituições sentinela a fim de obter esclarecimentos em questões específicas de vigilância.

Plano de Gerenciamento de Risco

Conforme as Boas Práticas de Farmacovigilância, os detentores de registro de medicamentos devem elaborar o Plano de Gerenciamento de Risco (PGR), a ser apresentado por ocasião do pedido de registro ou uso emergencial. O PGR descreve as ações de rotina de farmacovigilância do fabricante, bem como as ações adicionais propostas para minimizar eventuais riscos que venham ser detectados durante a utilização do cada medicamento e da vacina [14].

A avaliação do PGR de cada fabricante seguirá as etapas descritas no Procedimento Operacional Padrão POP-GFARM-004 [18]. Outros requisitos adicionais aos preconizados na Resolução-RDC nº 406/2020 poderão ser requeridos a fim de proporcionar maior segurança na utilização da vacina [19].

Adicionalmente às ações de rotina relacionadas a este documento, no caso das vacinas COVID-19, registradas ou com autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, códigos de petição apropriados podem ser criados para a submissão dos Planos de Gerenciamento de Risco, com vistas à priorização de sua análise.

Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco

Os Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) são encaminhados pelos detentores de registro à Anvisa, os quais consistem em atualizações dos dados nacionais e internacionais de segurança, com as respectivas análises da Relação Benefício-Risco, de forma padronizada e consolidada.

O RPBR deve ser peticionado, respeitando a periodicidade disponibilizada no Portal da Anvisa [14,20], que no caso das vacinas não deve ser superior a três meses. Na concessão de registro de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, autorização temporária ou uso emergencial, a apresentação do RPBR poderá ter a frequência de avaliação aumentada pela Anvisa.

Para os medicamentos alvo, utilizados ainda sem autorização no tratamento da COVID-19 (por exemplo hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina e ceftriaxona), a

frequência de apresentação do RPBR pode ser alterada, a fim de permitir um monitoramento mais efetivo da utilização off label destes medicamentos.

O intercâmbio de informações com os DRM ocorrerá sempre que necessário para discutir qualquer informação relevante sobre a Relação Benefício-Risco de cada vacina.

Gerenciamento de Sinal

As grandes bases de dados multinacionais de notificações espontâneas são muito sensíveis, e detectam melhor os sinais do que bancos de dados menores ou nacionais.

O Vigilyze é uma ferramenta adotada pela OMS e os registros do VigiMed compõem a sua base, permitindo a detecção e gerenciamento de sinais a partir de dados nacionais, regionais ou globais, como ponto de partida para a sua detecção quantitativa.

Trata-se de um sistema internacional para o acompanhamento dos eventos adversos pós-vacinação e estabelecido para que sejam comunicados os sinais que justifiquem a avaliação interna do evento.

O módulo também inclui disposições para questões de segurança emergentes, ou seja, as questões de segurança consideradas pelos DRM que requerem atenção imediata por parte das autoridades competentes. Serão considerados os aspectos metodológicos da detecção de sinal de notificações voluntárias da OMS.

O acesso às informações está disponível para todos os países membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, tendo seu acesso gerenciado pela Anvisa.

Grupo de Especialistas

Comissão Interna de Monitoramento

O Comitê Interno de Monitoramento de Produtos Pós-Autorização para a Covid-19, constituído por servidores das diversas áreas técnicas da Anvisa, está diretamente envolvido na resposta ao monitoramento instituído, no âmbito da sala de situação “MonitoraCovid-19”, para acompanhamento dos dados de farmacovigilância de

medicamentos e vacinas. Além desses produtos, serão acompanhados os produtos saneantes, cosméticos, hemocomponentes, entre outros.

Câmara Técnica de Farmacovigilância

A Câmara Técnica de Farmacovigilância, grupo com perfil técnico-científico de especialistas de alto nível técnico e de comprovada independência técnico-científica, foi reinstituída para assessorar a Anvisa na tomada de decisões regulatórias, de pesquisa e formação de recursos humanos, além de contribuir com as análises, elaboração de relatórios e materiais técnico-científicos, bem como participar na integração e intercâmbio com instituições nacionais e internacionais, contribuindo para a avaliação cuidadosa do equilíbrio entre o benefício e o risco da exposição às vacinas COVID-19 e outros medicamentos.

Os especialistas também garantirão julgamentos transparentes sobre a total segurança de todas as novas vacinas.

Sala de Situação

A Sala de Situação “MonitoraCOVID-19” é uma importante estratégia para o monitoramento dos eventos adversos e tem por objetivo disponibilizar informações, de forma executiva e gerencial, para subsidiar a tomada de decisão no âmbito regulatório, fornecendo embasamento para a intervenção sobre os riscos e contribuindo para a transparência das ações de minimização ou interrupção do risco sanitário.

Intercâmbio de Informações

Nacional

A Anvisa, como parte de sua resposta à pandemia pelo vírus SARS-CoV-2, estabeleceu uma articulação estratégica com o Programa Nacional de Imunizações para a vigilância epidemiológica e sanitária dos eventos adversos pós-vacinação [21].

Os dados coletados pelo e-SUS Notifica serão processados pela CGPNI com a colaboração da GFARM, e exportados no formato XML (seguindo o padrão ICH E2B - R2) para serem incorporados à base do VigiMed e enviados ao banco de dados global da OMS (VigiBase), com vistas a contribuir com o monitoramento global da segurança e eficácia das vacinas contra COVID-19, e atender os compromissos do Brasil perante o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS [17].

As ações do Programa Nacional de Imunizações representam um braço importante para as ações de farmacovigilância das vacinas no setor público, e constituem uma das estratégias de farmacovigilância no Brasil.

Internacional

A Anvisa é sede do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), que representa o Brasil no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde. Entre as suas atribuições está a identificação precoce de reações adversas novas e aumento do conhecimento sobre reação adversa pouco descrita [12].

Deve ser dada prioridade ao envio de dados para o UMC-OMS, para que possam ser rapidamente inseridos no VigiBase, estudados por todos os países membros e consolidados no sistema do país, possibilitando o intercâmbio de informações ao nível regional [4].

Além do acesso ao Vigilyze, a Agência também mantém canais regulares de comunicação com outras Autoridades Regulatórias e Organizações Internacionais de Saúde.

- ✓ A troca rápida de informações sobre questões de segurança pode ocorrer por meio de Alertas Rápidos entre as Autoridades Regulatórias Nacionais.
- ✓ A Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) fornece uma estrutura para a troca de informações sobre iniciativas e melhores práticas relacionadas às emergências de saúde pública e à COVID-19 em todo o mundo.



- ✓ As discussões específicas sobre segurança ocorrerão, conforme necessário, e em conformidade com os acordos de confidencialidade firmados pela ANVISA.

No contexto da pandemia, o correio eletrônico e as reuniões virtuais serão os canais preferenciais para o intercâmbio oportuno de informações sobre questões relacionadas a lotes, comunicações nacionais ou qualquer outro evento que justifique uma ação regulatória.

A Anvisa trabalhará com redes de colaboradores, fabricantes e profissionais de saúde, e divulgará todas as informações relevantes sobre as vacinas COVID-19 para sua rede e no Portal Eletrônico do Governo Federal.

Qualificação

A fim de alcançar continuamente um monitoramento de segurança e qualidade adequado à finalidade de gestão das vacinas COVID-19, as equipes de vacinação e de vigilância devem ter o conhecimento necessário à sua disposição. Este processo é coordenado pela CGPNI/DEIDT/SVS/MS, em colaboração com a GFARM/GGMON/ANVISA.

Para apoiar e reforçar o conhecimento dos vacinadores, das equipes de investigadores de reações adversas pós-vacinação, bem como do monitoramento da cadeia de frio, a CGPNI/DEIDT/SVS/MS e a GFARM/GGMON/ANVISA vêm promovendo reuniões nacionais com as Coordenações Estaduais de vacinação para a apresentação do Protocolo de Vigilância de Eventos Adversos para COVID-19 e dos fluxos definidos.

Paralelamente, a ANVISA articula com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) as ações específicas para o monitoramento nacional.

Transparência e Comunicação

A comunicação de risco é realizada pela publicação rotineira de alertas de farmacovigilância e cartas aos profissionais da saúde, usualmente divulgados no Portal Eletrônico do Governo Federal, podendo abarcar a adoção de medidas cautelares e

demais ações sanitárias cabíveis, se for o caso. Estas últimas são publicadas no Diário Oficial da União e publicizadas no mesmo sítio eletrônico.

Outras ações de comunicação de risco poderão ser reforçadas para dar transparência às informações relacionadas à segurança das vacinas e demais medicamentos envolvidos no tratamento da COVID-19.

- (1) boletim de farmacovigilância para profissionais e cidadão.
- (2) alertas de segurança, que são novas informações relacionadas à segurança dos medicamentos comercializados no Brasil.
- (3) manuais, guias e materiais educacionais contendo orientações aos profissionais de saúde, vigilâncias sanitárias e empresas detentoras do registro de medicamentos.
- (4) informações das indústrias farmacêuticas, geralmente destinadas aos profissionais de saúde.

Tais informações poderão ser veiculadas nos canais de comunicação disponibilizados pela Agência ou por meio de outras mídias, sob supervisão da Assessoria de Comunicação da Anvisa. As ações poderão ocorrer em conjunto com as atividades de comunicação promovidas pelo Ministério da Saúde.

Considerações

Este documento poderá ser atualizado, bem como seus apêndices e anexos, conforme necessidades regulatórias e/ou surgimento de novos conhecimentos técnico-científicos que demandem novas estratégias e ações para minimização de risco.

Referências bibliográficas

[1] Organização Mundial da Saúde. COVID-19 vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Introduction [Internet]. 2020. Disponível em:

https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Introduction.pdf?ua=1.

[2] Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil [Internet]. 2020. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/covid19>.

[3] Uppsala Monitoring Centre. Uppsala Reports: Pharmacovigilance in the age of COVID-19 [Internet]. 2020. Disponível em:

<https://uppsalareports.org/articles/pharmacovigilance-in-the-age-of-covid-19/>

[4] Organização Pan-Americana da Saúde. Post-authorization Surveillance of Medical Products during a Pandemic Emergency [Internet]. 2020. Disponível em:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52578/PAHOHSSMTCOVID-19200026_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

[5] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas COVID-19. Guia nº 42/2020 - versão 1 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-define-requisitospara-pedidos-de-uso-emergencial-de-vacinas/guia-uso-emergencial.pdf>.

[6] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020. Estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas COVID-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo coronavírus (SARS-CoV-2) [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 10 dez 2020. Disponível em:

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-444-de-10-dedezembro-de-2020-293481443>

[7] Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de vigilância epidemiológica e sanitária de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus SARSCoV-2 (Covid19 - Brasília: Ministério da Saúde, 2020).

[8] International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Pharmacovigilance Planning E2E - Current Step 4 version [Internet]. 2004. Disponível em:

<https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.

[9] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018. Aprova e promulga o Regimento Interno da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 11 dez 2020. Disponível em:

https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/54522298/do1-2018-12-11-resolucao-dediretoria-colegiada-rdc-n-255-de-10-de-dezembro-de-2018-54521871.

[10] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância nº 13: Alertas de Farmacovigilância a partir da detecção de Sinais [Internet]. set 2020. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/boletins-defarmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-13.pdf/view>.

[11] Uppsala Monitoring Centre. How to capture ICSRs for COVID-19 treatments [Internet]. 2020. Disponível em:

<https://www.who-umc.org/globalpharmacovigilance/covid-19/how-to-report-icsrs-for-covid-19-treatments/>

[12] Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001. Instituir o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 7 mai 2001. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0696_07_05_2001.html.

[13] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 11 fev 2009. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_04_2009_COMP.pdf/491a078a-cec9-45ea-a192-ff5722f6ea4f.

[14] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 29 jul 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-dejulho-de-2020-269155491>.

[15] Brasil. 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 [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 26 jul 2013. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2871504/%281%29RDC_36_2013_COM_P.pdf/ca75ee9f-aab2-4026-ae12-6feef3754d13.

[16] Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 205, de 17 de fevereiro de 2016. Define a lista nacional de doenças e agravos, na forma do anexo, a serem monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas e suas diretrizes [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 18 fev 2016. Disponível em:

<https://www.jusbrasil.com.br/diarios/109217982/dou-secao-1-18-02-2016-pg-24#:~:text=PORTARIA%20N%20205%2C%20DE%2017,unidades%20sentinelas%20e%20suas%20diretrizes>

[17] Organização Mundial da Saúde. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: COVID-19 vaccines: description and general safety considerations for implementation [Internet]. 2020. Disponível em:

https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Vaccine_description.pdf?ua=1.

[18] Anvisa. POP-GFARM-004: Análise dos Planos de Farmacovigilância e dos Planos de Minimização de Risco no âmbito da GFARM. Versão 0. 16 mar 2018. Brasília: Anvisa.

[19] European Medicines Agency. Consideration on core requirements for RMPs of COVID-19 vaccines [Internet]. 2020. Disponível em:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/consideration-core-requirements-rmpscovid-19-vaccines_en.pdf

[20] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 63, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano. [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 29 jul 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-63-de-22-de-julho-de-2020-269155503>.

[21] MS; ANVISA. Estratégia de vacinação contra o vírus Sars-COV-2 Covid-19: Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação. Brasília: [s.n.]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/21/estrategia_vacinacao_covid19.pdf. Acesso em: 9 jan. 2021.

