

VOTO Nº 200/2020/SEI/GADIP-DP/ANVISA

Processo nº 25351.065381/2016-34

Expediente nº 308949/20-5

Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências e de Instrução Normativa - IN, que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.

Área responsável: [GFARM/GGMON/DIRE5](#)

Agenda Regulatória: [2017-2020](#)

Tema [7.16 - Farmacovigilância](#)

Relator: [Antonio Barra Torres](#)

1. **Relatório**

Trata-se de aprovação de Resolução de Diretoria Colegiada e Instrução Normativa que, em conjunto, visam atualizar o marco regulatório de Farmacovigilância adotado pela Anvisa, hoje definido pela Resolução RDC nº 04/2009 e Instrução Normativa IN 14/2009. O objetivo principal desta iniciativa é o de acompanhar atualizações ocorridas neste período de 11 anos nas demais regulamentações da Agência, transversais ao tema de Farmacovigilância, buscando um alinhamento ao arcabouço regulatório vigente. Não menos importante, também se propõe a formalizar a internalização dos Guias do (*ICH*) *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* referentes às ações de Farmacovigilância, adotar práticas internacionalmente reconhecidas, bem como propor uma nova lógica para o monitoramento pós-comercialização e para o Sistema de Notificação de Eventos Adversos a medicamentos.

Em 2015, o tema foi incluído na Agenda Regulatória - AR 2015/2016 e deu-se início às discussões. Em novembro do ano seguinte, a Anvisa foi aceita como novo membro do ICH, conselho fundado pelas autoridades regulatórias da Europa, do Japão e dos Estados Unidos, constituindo-se em um fórum que reúne autoridades reguladoras e associações de indústrias farmacêuticas de vários países com o intuito de discutir aspectos técnicos e científicos relacionados ao registro de medicamentos. Como membro, a Agência passou a gozar de direito automático para a indicação de especialistas na composição dos grupos de trabalho do ICH, contribuindo de maneira mais significativa para o desenvolvimento e aprovação de guias e favorecendo o alinhamento da legislação brasileira sobre medicamentos às melhores práticas internacionais. No âmbito da farmacovigilância foram assumidos como compromissos a serem cumpridos em um prazo de cinco anos, ou seja, até

2021, a adoção de três guias do ICH, sendo estes:

- O **Guia E2B(R3)**, que prevê uma série de requerimentos e elementos de dados para as transmissões eletrônicas dos relatos de casos individuais de segurança (notificações de farmacovigilância);
- O **Guia E2D**, que é baseado no conteúdo do Guia E2B e contempla considerações para a aplicação dos termos e definições na fase de pós-comercialização dos medicamentos;
- O **Guia M1**, relacionado à adoção do *Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA*, terminologia médica adotada internacionalmente em diversos sistemas de farmacovigilância e utilizada para a codificação de informação de eventos adversos associados ao uso de medicamentos.

Em 2017 houve migração do tema para a AR programada para o período 2017-2020, inclusive com priorização de alta urgência e alta relevância, sendo considerado o 2º tema de maior priorização no macro tema de Medicamentos, e a agora denominada Gerência de Farmacovigilância - GFARM deu continuidade ao Processo Administrativo de Revisão da norma. Uma minuta de RDC e outra de IN foram anexadas ao Processo e encaminhadas à diretoria relatora e posterior análise da Procuradoria da Anvisa (PFANVISA), que emitiu o PARECER n. 00039/2018/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU.

Com relação ao suporte jurídico para a regulamentação da matéria, verificou-se que, ao teor da Lei nº 9.782/1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, compete à ANVISA “*estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de vigilância sanitária*” (art. 7º, III). Ainda de acordo com a referida Lei nº 9.782/1999, a ANVISA possui competência para “*estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica*” (art. 7º, XVIII) e “*regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública*”, dentre eles, “*medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias*” (art. 8º, § 1º, inciso I). Ademais, foi ressaltado que a ANVISA tem “*por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras*”, nos termos do art. 6º da citada Lei nº 9.782/99.

Restou claro que a ANVISA pode editar normas que disponham sobre “*Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos de uso humano*” e sobre o “*Relatório Periódico de Avaliação Benefício – Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa pelos Detentores de Registro de Medicamentos*” e que os instrumentos escolhidos para tanto, Resolução da Diretoria Colegiada – RDC e Instrução Normativa – IN, são apropriados, opinando-se favoravelmente ao prosseguimento do processo.

Quanto ao cumprimento dos compromissos da Agência frente ao ICH, destaca-se ainda a decisão da Anvisa de adotar um novo sistema nacional para o gerenciamento das notificações de Farmacovigilância. Tal necessidade baseia-se no fato de a implementação dos Guias ICH E2B(R3), E2D e M1 depender necessariamente de infraestrutura adequada de tecnologia da informação, dotada de sistema informatizado que contemple requisitos internacionalmente harmonizados, em substituição ao Notivisa, sistema notoriamente desatualizado e insuficiente, com diversas limitações, como (i) não permitir que mensagens no formato E2B(R3) sejam recebidas ou enviadas, limitação que dificulta o envio de dados nacionais à OMS e o cumprimento da Portaria nº 696/2001 do Ministério da Saúde; (ii) a falta de ferramentas analíticas e estatísticas ou de visualização dos dados; (iii) a inexistência de funcionalidade de emissão de relatórios, limitação que dificulta a exportação do banco de

dados para fins de análise de rotina ou esporádica; bem como (iv) as rotineiras instabilidades de sua interface.

Assim que, em 2018 foi realizada a contratação pela ANVISA do Sistema “*VigiFlow*”, disponibilizado pela OMS e utilizado por diversos países, localmente denominado VigiMed. A adaptação do Sistema para atender a estrutura de Vigilância Sanitária brasileira, descentralizada e em três níveis de atuação, além da grande diversidade e número de usuários, demandou da GFARM um trabalho constante e próximo com o centro desenvolvedor do sistema, apontando requisitos e fornecendo *Feedbacks*, colocando o Brasil como protagonista na atualização deste sistema frente às necessidades dos usuários (países). Em conjunto com as discussões relativas às CPs e o conteúdo das normas, a Gerência de Farmacovigilância também promoveu a ampla divulgação do novo Sistema junto aos usuários notificadores, em todos os níveis: desde cidadãos e profissionais de saúde, isoladamente, passando por unidades de assistência e os fabricantes/importadores de medicamentos. O VigiMed foi estruturado em diferentes módulos para atender a esses níveis de usuários e os dois primeiros já estão disponibilizados e em uso. O módulo destinado aos Detentores de Registro está em fase de testes e deverá ser disponibilizado em outubro do corrente ano. Neste ínterim, para este nível de usuário especificamente, o Notivisa permanece como o sistema a ser utilizado, não havendo uma interrupção no processo de notificação para a Anvisa.

A adesão da Farmacovigilância a um Sistema internacionalmente reconhecido e utilizado tem como ganho principal o acesso a uma base de dados internacional, ampliada, para as investigações e o monitoramento pós-comercialização dos produtos registrados aqui e em outros países. Além disso, a notificação eletrônica facilita o compartilhamento de dados, agiliza a comunicação das informações de segurança na utilização de medicamentos, provê uma base ampliada de busca e as ferramentas para análise desses dados. Tal modernização se faz premente em um mundo globalizado e com rápida transformação científica e tecnológica. Ressalta-se que o Sistema escolhido tem baixo custo para a Agência, quando comparado aos ganhos que proporciona para a Farmacovigilância do país.

Outro ganho, paralelo à atualização do marco regulatório, em que a Gerência de Farmacovigilância e o Brasil também tiveram protagonismo, foi a tradução do Dicionário Médico para fins de atividades regulatórias – MedDRA, de propriedade do ICH, do inglês para o português brasileiro. As tratativas foram iniciadas em 2018 e o processo de trabalho foi estabelecido para o ano de 2019/2020, para fins de publicação da versão em português do Brasil em março de 2020. Pelo trabalho desenvolvido no país, com entrega de qualidade e o cumprimento dos prazos acordados, o Brasil recebeu muitos elogios e solicitação de *FeedBack* da Anvisa para divulgação deste processo de trabalho entre outras agências reguladoras interessadas em traduzir o dicionário para o seu idioma, sendo considerado um caso de sucesso pela organização mantenedora do MedDRA/ICH. Os detalhes podem ser consultados no Processo SEI 25351.946486/2019-93.

Análise

O Processo em tela está devidamente instruído com o Formulário de Iniciativa Regulatória referente ao item 7.16 da Agenda Regulatória vigente -“Farmacovigilância”(SEI 0287750), bem como com o Despacho de Aprovação da Iniciativa Regulatória e da proposta de Consulta Pública às minutas de RDC (SEI 0290558) e IN (SEI 0290712), decididos na Reunião da Diretoria Colegiada - ROP 019/2018, realizada no dia 28/08/2018. O Formulário de Impacto Regulatório (SEI 0315717) e o Relatório de Mapeamento de Impactos – REMAI

(SEI 0315969) também constam nos autos. Assim, seguiu-se a publicação em Diário Oficial da União (DOU) e as Consultas Públicas nº 551 e 552 foram disponibilizadas para contribuição da sociedade pelo prazo de 60 dias contados da data de publicação, no período de 12/set a 12/nov de 2018.

A submissão de propostas de atos normativos à consulta pública visa validar de forma ampla e transparente uma minuta de instrumento regulatório e colher subsídios para qualificar as decisões regulatórias da Anvisa. Sendo assim, busca-se assegurar que comentários e sugestões sobre esses atos possam ser conhecidos pela Agência e avaliados na definição do conteúdo da norma. Vale salientar que a consulta pública não tem caráter vinculante e as participações não são computadas como em uma votação ou *referendum*. Por esta razão, independentemente do teor e da quantidade de contribuições, a decisão cabe à Diretoria Colegiada da Anvisa.

Da Consulta Pública

A elaboração da Consulta Pública - CP, bem como todo o período de duração desta, contou com a intensa discussão com o setor produtivo de medicamentos. Foram inúmeros momentos de apresentação, esclarecimentos e debate técnico para que as normas propostas chegassem ao consenso entre regulado e reguladores. Entre 2018 e 2019, a GFARM se reuniu com representantes das diversas associações de fabricantes de medicamentos que atuam no País para apresentar o projeto de revisão do marco regulatório de Farmacovigilância. Foram realizadas reuniões com especialistas em farmacovigilância do setor regulado, relacionados à Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA), à Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (ALANAC) e ao Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos no Estado de São Paulo (SINDUSFARMA), bem como com entes do SNVS. Especialmente em função das modificações previstas e da necessidade de investimentos no Sistema de Farmacovigilância também por parte dos detentores de registro.

A Gerência Geral de Regulação elaborou o Relatório de Análise da Participação Social – RAPS nº 37/2018 (SEI 0418732) decorrente das CPs e a GFARM elaborou novas Minutas de RDC e de IN, após análise e compilação das contribuições recebidas. O Relatório das Contribuições das CPs é o Documento SEI 0670657 e nele estão pontuados todos os dispositivos que receberam contribuição, bem como as análises realizadas pela Área Técnica. As Minutas atualizadas (docs. SEI nº 0557794 e 0557798) foram então encaminhadas para nova manifestação da Procuradoria Federal junto à ANVISA, descrita no PARECER n. 00052/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 0604603) e no Despacho 68/2019.

A Área Técnica sempre respondeu com esclarecimentos adicionais e justificativas de adesão às contribuições, ou não, através de Notas Técnicas que podem ser consultadas no Processo. Já em maio de 2020, a relatoria do assunto foi novamente sorteada (ROP 06/2020) e esta Primeira Diretoria - DIRE1/GADIP passou a ser responsável pelo tema. A Assessoria se reuniu com a GFARM para tomar ciência de todo o histórico de discussões sobre o Processo desde 2015, incluindo as contribuições de cada relator e diretoria por onde passou, bem como os esclarecimentos da Área. Em nova análise detalhada do Relatório de Contribuições das CPs, ainda outras sugestões de alteração ao texto foram registradas nos comentários destacados no Documento (SEI 1079767). Especialmente em atenção ao Memorando nº 155/2018/SEI/GMESP/GGMED/DIARE/ANVISA e Ata de Reunião GGMED - GFARM (SEI 0349147), bem como ao segundo parecer da Procuradoria, foi sugerida nova alteração nos textos das Minutas de julho/2019 (0651323 e 0651326) para inclusão do texto

contido no parágrafo único, art. 1º, da Resolução RDC nº 04/2009.

Tal modificação tem por objetivo explicitar a abrangência da nova Resolução para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, incluindo aqueles medicamentos notificados (considerados isentos de registro), mas que são regulados pela Anvisa, e outras modalidades ainda não previstas, mas que possam ser oportunamente acolhidas pela norma. O texto sugerido é o que segue:

"Art. 1º. Esta Resolução se aplica a todos os detentores de registro de medicamentos de uso humano, distribuídos ou comercializados no Brasil.

Parágrafo único: *Para fins desta Resolução, o termo detentores de registro de medicamentos abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa."*

Desta forma, a Gerência de Farmacovigilância promoveu as últimas alterações ao texto das Minutas e anexou ao presente Processo os documentos SEI 1083159 e 1083167, os quais encaminhando para apreciação desta Diretoria Colegiada.

Da Proposta de RDC e IN

As atualizações propostas para a RDC 4/2009 e IN 14/2009 incluem:

- a incorporação dos assuntos tratados como anexos da IN 14/09 (Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância; Relatório Periódico de Farmacovigilância; Plano de Farmacovigilância e de Minimização de Risco; Glossário) no corpo da nova RDC; não sendo possível essa transposição em sua totalidade, o instrumento de regulação IN foi mantido exclusivamente para tratar em detalhes o agora denominado **RPBR – Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco**;
- alteração na Ementa da Resolução RDC de "Dispõe sobre as normas de Farmacovigilância (FV) para detentores de registro de medicamentos de uso humano" para "Dispõe sobre as **Boas Práticas de Farmacovigilância** para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências." O novo conceito de Boas Práticas engloba o Sistema de Farmacovigilância, Inspeções em FV, Responsabilidades dos Detentores de Registro de Medicamentos (DRM) e do Responsável pela Farmacovigilância (RFV);
- alteração na Ementa da Instrução Normativa de "Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10.02.2009." para "**Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.**", em que os conceitos de mais um Guia do ICH são trabalhados (E2C) e trazem atualizações para as avaliações realizadas pelos DRMs em relação aos medicamentos sob sua responsabilidade;
- alterações em definições, prazos e exigências para a **harmonização com os Guias do ICH**, já mencionados no relatório;
- adoção do novo sistema de notificação eletrônica – **VigiMed** para submissão das notificações de Eventos Adversos a Medicamentos, bem como da utilização compulsória do **MedDRA** para a descrição dos termos médicos, tanto nas Notificações quanto no Relatório RPBR;
- o **Plano de Gerenciamento de Risco** passa a englobar as ações de rotina do Plano de Farmacovigilância e medidas adicionais, quando for o caso, do Plano de Minimização de

Risco;

- **racionalização da lógica de apresentação dos Relatórios RPBR** e de avaliação pela Gerência de Farmacovigilância.

Sobre esta última alteração, destaca-se que a periodicidade de apresentação dos referidos relatórios passará a ser comandada por uma lista publicada no site da Anvisa e baseada em lista proposta pela Agência Europeia de Medicamentos – EMA. O racional é a desvinculação da data de registro de produto no Brasil como referência para a apresentação dos Relatórios Periódicos, como é atualmente, para a data do registro internacional de um fármaco/combinação de fármacos. Ou seja, da avaliação periódica por produto (relatório apresentado em datas díspares, em função da data de publicação do registro nacional) para a avaliação periódica por fármaco/combinação (relatório apresentado na mesma data, para todos os fabricantes de medicamentos contendo um determinado fármaco/combinação, ditada pelo primeiro registro internacional). A periodicidade de apresentação dos RPBRs, para cada fármaco/combinação passa a ser determinada pela análise de risco associada à utilização de determinado fármaco/combinação. Em caso de registro único no Brasil, a Farmacovigilância da Anvisa proverá esta periodicidade em complementação à lista internacional divulgada. Atualmente, o volume de Relatórios Periódicos de produto recebidos pela GFARM é muito elevado e não há vazão de análise, também pelo quantitativo insuficiente de especialistas. Essa problemática se repete em muitos países, senão todos, pelo número de produtos registrados no mercado. A racionalização de análise por fármaco/combinação e em um mesmo período pretende reduzir o volume total de relatórios, gerar maior volume de dados compartilhados simultaneamente entre países e elevar a produtividade relativa às análises. Em levantamento preliminar, estima-se um **aumento de cerca de 30 vezes no número de relatórios avaliados**, com o mesmo quantitativo de especialistas, o que se traduz em ganho real frente ao volume total de relatórios recebidos e com potencial para melhorias com o investimento em pessoal.

Diante de todo o exposto, das avaliações realizadas por quase todas as diretorias da Agência e suas Assessorias, bem como pela Procuradoria Federal junto à Anvisa, ao longo de quase 5 anos de discussões; da proximidade do prazo final para a internalização dos Guias de Farmacovigilância do ICH (2021); das ações que já foram tomadas (contratação do Sistema *Vigiflow/VigiMed*; tradução do MedDRA para o português brasileiro) e que requerem formalização através de regulamentação; do necessário ajuste às demais normas da Agência, que foram atualizadas no período entre 2009 e 2020 e que estão em conflito com a RDC 4/2009 vigente, bem como alinhamento às melhores práticas internacionais, considera-se primordial e urgente a decisão por esta Diretoria Colegiada acerca da proposta em foco.

2. Voto

Agradeço o excelente trabalho conduzido pela equipe da Gerência de Farmacovigilância e servidores diretamente envolvidos, bem como a essencial participação do setor regulado neste processo.

Voto pela **APROVAÇÃO** da proposta de RDC e de IN que atualizam o marco regulatório de Farmacovigilância da ANVISA.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente Substituto**, em 22/07/2020, às 16:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1093085** e o código CRC **026C6122**.

Referência: Processo nº 25351.065381/2016-34

SEI nº 1093085