



Rotina de avaliação do Relatório Periódico de Farmacovigilância pela Gerência de Farmacovigilância da Anvisa um ano após instituição de nova regulamentação

Fernanda Simioni Gasparotto¹, Nur Shuqaira² Murilo Freitas Dias³, Argentina Sá⁴,

Resumo O Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) é um documento encaminhado pelos detentores de registro de medicamento para apresentar periodicamente à Anvisa, atualização dos dados nacionais e internacionais de segurança dos medicamentos, com suas respectivas análises de perfil benefício/risco. Este trabalho descreverá os principais processos internos da Gerência de Farmacovigilância da Anvisa na análise dos RPF de forma rotineira, indicando alguns de seus achados e indicações regulatórias.

Palavras-chave farmacovigilância, relatório periódico de farmacovigilância, autoridade regulatória nacional, avaliação da relação benefício-risco

¹ Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (GFARM/DIDBB/Anvisa)

² Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (GFARM/DIDBB/Anvisa)

³ Gerente de Farmacovigilância – Mestre em Farmacologia (GFARM/DIDBB/Anvisa)

⁴ Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (GFARM/DIDBB/Anvisa)

Introdução

O Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) é um documento encaminhado pelos detentores de registro de medicamento que tem por objetivo apresentar, de forma padronizada e consolidada, periodicamente à Anvisa, uma atualização dos dados nacionais e internacionais de segurança, com suas respectivas análises de perfil benefício/risco. Essa análise deve indicar se existem evidências relacionadas a mudanças no perfil de segurança do medicamento que possam motivar, ou não, alterações no registro do medicamento ou ainda, sua retirada no mercado. É um método de identificação de sinal dos dados agregados pelos Detentores de Registro de Medicamentos (DRM).

A ANVISA adota, tendo como base as normas internacionais sobre o assunto, a RDC 04 de 10/02/2009¹ que estabelece um conjunto de normas relacionadas às atividades de farmacovigilância destinadas aos detentores de registro de medicamentos de uso humano. Neste instrumento legal estabeleceu-se, dentre outras regras, os critérios e os prazos para submissão de

Relatórios Periódicos de Farmacovigilância. A Instrução Normativa nº 14, de 27/010/2009² complementa a base legal, orientando, dentre outras ações, a confecção do Relatório Periódico de Farmacovigilância.

A periodicidade dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância estabelecida na resolução é aplicada aos medicamentos novos (nova entidade molecular), nova indicação e ampliação de uso bem como aos demais medicamentos por ocasião da renovação do registro.

Metodologia

Descrição das atividades de rotina da Gerência de Farmacovigilância relativo a avaliação dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância.

A primeira parte é o processo descritivo da avaliação na rotina, seguida de indicação numérica de dados do período de março de 2010 até março de 2011 e seus achados.

Resultados

Parte I. Processo descritivo de avaliação dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância

a. Processo de recebimento dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância

Encontra-se disponível, no sítio eletrônico da Anvisa, um código de assunto específico para o Relatório Periódico de Farmacovigilância, onde o detentor de registro deve protocolizar a documentação referente ao relatório em forma magnética. Esse código de assunto permite que o relatório seja direcionado para a Gerência de Farmacovigilância e facilmente identificado pelo sistema eletrônico.

b. Ao chegar documentação na Gerência de Farmacovigilância para análise, todo relatório é classificado segundo um Critério de Classificação de Prioridade de Análise de Documentos de Segurança (quadro 1), que se encontra descrito no Procedimento Operacional Padrão – POP 08 - Avaliação do Relatório Periódico de Farmacovigilância³, e distribuído para os analistas da gerência. Esses Critérios estão estabelecidos para a análise

completa dos Relatórios e análise somente dos Sumários Executivos e está dividido em 3 níveis: o primeiro nível refere-se ao período de vigência da RDC 04/2009, que é o marco para a contagem dos prazos de envio dos Relatórios; o segundo nível refere-se ao tipo de encaminhamento de documentação por parte do detentor de registro e está dividido em duas categorias, conforme se encontra ou não na vigência da RDC 04/2009; o terceiro nível está relacionado ao tempo de registro do medicamento.

Os prazos para análise dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância e os Sumários Executivos, já pré-estabelecidos, são baseados nos seguintes níveis e categorias.

Quadro 1: Critério de Classificação de Prioridade de Análise de Documentos de Segurança	
Primeiro Nível	
A – Documentos referentes a produtos registrados antes da vigência da RDC Nº 04/09	
B - Documentos referentes a produtos registrados na vigência da RDC Nº 04/09	
Segundo Nível	
A1. Encaminhamento de documentação voluntário por parte do Detentor do Registro do Medicamento – DRM	
A2. Encaminhamento de documentação por parte do DRM devido a exigência das áreas de registro ou farmacovigilância	
B1. Encaminhamento de documentação por parte do DRM para registro	
B2. Encaminhamento de documentação por parte do DRM para renovação de registro	
B3. Encaminhamento de documentação por parte do DRM para cumprimento da periodicidade da RDC Nº04/2009	
B4. Encaminhamento de documentação por parte do DRM devido a exigência das áreas de registro ou da farmacovigilância	
B5. Encaminhamento de documentação voluntário por parte do DRM	
Terceiro Nível	
I – Produtos com até 5 anos	
II – Produtos com mais de 5 anos e até 10 anos	
III – Produtos com mais de 10 anos e até 20 anos	
IV – Produtos com mais de 20 anos	
Ob: documentos considerados com maior prioridade para análise são aqueles classificados com B3 e B4	

c. As avaliações do conteúdo dos RPF são instruídas pelo POP 8. Além da análise das informações essenciais que constam no Relatório Periódico de Farmacovigilância, fornecidas pelos detentores de registro e acompanhadas pela bula aprovada pela Anvisa, também são pesquisadas outras informações que complementam e subsidiam a análise, como a busca de notificações nos bancos de dados oriundos do Sistema Nacional de Notificação de Eventos Adversos -

NOTIVISA e do Sistema PERIWEB do Estado de São Paulo, informações de outras agências regulatórias internacionais e informações de literatura científica.

d. Após análise dessa documentação é elaborado um Relatório de Análise, com indicação de medidas sanitárias a serem tomadas, se necessário. Entre as ações que podem ser efetuadas e que já se encontram padronizadas no modelo de Relatório de Análise estão: solicitação da

elaboração de um plano de minimização de risco, inspeção do sistema de Farmacovigilância na empresa, revisão/alteração de bula, proposição de novos estudos de fase IV, produção de Informe no site, solicitação à empresa de

Carta aos Profissionais, suspensão temporária do produto no mercado até outra tomada de decisão e outros encaminhamentos (ver quadro 2).

Quadro 2 – Estrutura geral do relatório de avaliação dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância

A- Dados gerais

1. Informações gerais: Produto/Empresa, Categoria do Medicamento, Período do Relatório, Classificação da Prioridade de Análise GFARM;
2. Principais Informações de Segurança no Período do Relatório: Ações regulatórias adotadas nos países de comercialização do medicamento, Ações do detentor de registro sobre o produto no mercado, Atualizações de informações relevantes de segurança;
3. Estimativa do número de expostos ao medicamento no mercado
4. Dados de Notificação no relatório
5. Dados de estudos de segurança no período
6. Informações sobre Plano de Farmacovigilância/ Plano de Minimização de Risco

B – Dados adicionais (informações pesquisada pelo analista da GFARM)

1. Notificações recebidas pela Anvisa e SNVS
2. Informações de Agencias Regulatórias
3. Informação na literatura científica Base Scifinder
4. Informações no Micromedex
5. Informações no VIGIBASE (base de dados da OMS)

C – PARECER

1. Conclusão em relação a relação benefício/risco

2. Encaminhamentos:

- Solicitação da elaboração de um plano de minimização de risco,
- Inspeção do sistema de Farmacovigilância na empresa,
- Revisão/alteração de bula
- Proposição de novos estudos de fase IV
- Produção de Informe no site
- Solicitação à empresa de Carta aos Profissionais
- Suspensão temporária do produto no mercado até outra tomada de decisão
- Outros encaminhamentos. Descrever: _____
- Arquivar

Parte II. Resultados das avaliações dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância

Considerando a data de entrada em vigor da RDC N 04/2009, e o momento atual, representando o período de março de 2010 a março de 2011 (primeiro ano da vigência da nova regulamentação), analisaram-se 83 documentos, entre Relatórios e Sumários Executivos.

Dos 83 relatórios recebidos pela Gerência de Farmacovigilância da Anvisa, cerca de 74% foram aprovados sem necessidade de medidas sanitárias, mas com a recomendação de continuar o monitoramento do perfil de segurança nos próximos relatórios.

Dos 26% que necessitaram de alguma medida sanitária, as mais frequentes encontram-se descritas na figura 1.

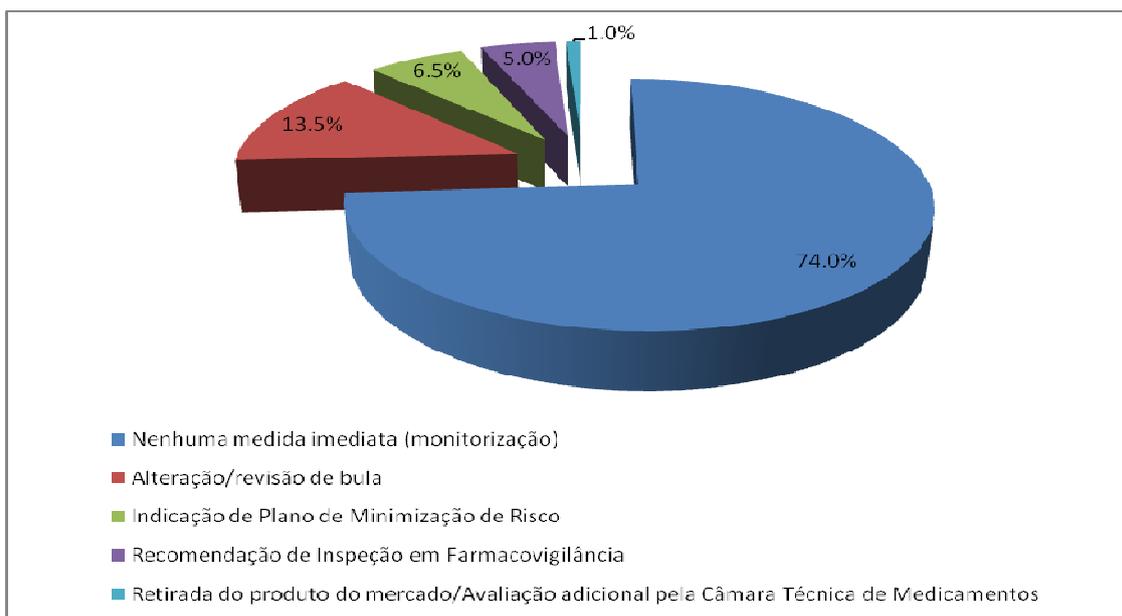


Figura 1: Descrição das ações em decorrência de avaliação dos Relatórios Periódicos em Farmacovigilância.

Discussão

Nota-se que no Brasil a análise dos relatórios de Farmacovigilância é uma experiência muito recente se comparado com outras Agências Regulatórias. O fato do registro de medicamento novo no Brasil ser posterior a outras agências⁴, com diferença de tempo de até dois anos, torna-se muitas vezes necessário a Agência brasileira realizar uma análise do relatório completo desde o primeiro ciclo, ao invés de fazer simplesmente a análise de sumário.

Até o momento, as medidas sanitárias demandadas a partir da análise dos RPF pautaram-se na necessidade de trazer mais informação de segurança sobre o medicamento, tanto por meio de uma revisão de bula quanto da elaboração de um plano de minimização de risco que envolva a orientação ao profissional de saúde quanto à caracterização, prevenção ou minimização de riscos relacionados a medicamentos.

A análise dos relatórios Periódicos de Farmacovigilância oferece a oportunidade de refletir sobre a necessidade de padronização de critérios para análise do perfil benefício/risco do

medicamento. A ANVISA pretende acompanhar a tendência internacional de adotar, em comum acordo com os detentores de registro de medicamentos, um modelo de análise de benefício/risco a ser utilizado tanto no ato de análise de estudos clínicos para o registro como na análise dos RPF.

Referências

1. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 04**, de 10 de fevereiro de 2009.
2. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa nº 14**, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 out. 2009.
3. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Farmacovigilância. Procedimento Operacional Padrão nº. 08 - Avaliação de Relatório Periódico de Farmacovigilância (atualizado em 23 fev. 2011).

4. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 136**, de 29 de maio de 2003.

5. Walker S., Philips L., Cone M. Benefit-Risk Assessment Model for Medicines: developing a structured approach to decision making – Report of th Workshop organized by th CMR

International Institute for Regulatory Science jun 2005, 1-43.

6. Walker S., McAuslane N., Liberti L., Salek, S. Measuring Benefit and balancing risk: strategies for the benefit-risk assessment of new medicines in a risk-averse environment, 2008.