



Guia de Farmacovigilância- Anvisa

ANEXO I - Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF)

De acordo com a RESOLUÇÃO - RDC N° 4, DE 10/02/09 (DOU 11/02/09): Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.

e

De acordo com a INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 14, DE 27/10/09 (DOU 28/10/09): Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC n° 4, de 10/02/09.

Brasília, Agosto de 2009.

ANEXO I - Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF)

1. INTRODUÇÃO	3
1.1 Objetivo	3
1.2 Exigências legais	3
1.3 Papéis e responsabilidades do Detentor de Registro de Medicamentos (DRM) e do Responsável pela Farmacovigilância (RFV)	4
1.3.1 Responsabilidade do Responsável pela Farmacovigilância (RFV)	4
1.3.2 Responsabilidades do DRM em relação ao RFV	5
1.3.3 Delegação de atividades em farmacovigilância	6
2. REQUISITOS PARA UM SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA, MONITORIZAÇÃO DE SEU CUMPRIMENTO E INSPEÇÕES EM FARMACOVIGILÂNCIA	6
2.1 Introdução	6
2.1.1 Papéis dos DRM	6
2.1.2. Papéis das Autoridades Sanitárias	6
2.1.3 Documento de descrição do Sistema de Farmacovigilância (DDSF)	6
2.2 Descrição do Sistema de Farmacovigilância	7
2.2.1 Localização	7
2.2.2 Elementos	7
2.3 Monitorização do Cumprimento de Boas Práticas pelo DRM	9
2.3.1 Responsável pela Farmacovigilância	9
2.3.2 Alteração na avaliação da relação Benefício/Risco	9
2.3.3 Submissão da Notificação de Evento Adverso Grave	9
2.3.4 Relatório Periódico de Farmacovigilância	10
2.3.5 Informação solicitada por Autoridades Sanitárias	11
2.3.6 Encaminhamento de dados adicionais sobre estudos	11
2.4. Inspeções em Farmacovigilância	11
2.4.1 Conduzindo uma Inspeção	11
2.4.3 Inspeções não programadas	12
2.4.4 Inspeções em sistemas	12
2.4.5 Inspeções baseadas em produtos	13
2.4.6 Inspeções de terceiros	13
2.4.7 Inspeções não anunciadas	13
2.4.8 Relato de inspeções e seu acompanhamento	13
2.4.9 Ação regulatória	13
REFERÊNCIAS	14

Guia de Farmacovigilância - Anvisa

Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF)

1. INTRODUÇÃO

1.1 Objetivo

Este guia é considerado um documento regulatório e tem por objetivo fornecer orientações práticas para a monitorização do cumprimento das obrigações Regulatórias em Farmacovigilância e Inspeção em Farmacovigilância, bem como preparar os detentores de registro de medicamentos (DRM) e as equipes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), conforme determinado pela RDC nº 04, de 10 de Fevereiro de 2009 (DOU 11/02/2009).

Seu modelo é referenciado nos documentos *VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – PART I: Guidelines for Marketing Authorisation Holders*, EMEA, e versão de setembro de 2008 e o *GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES FOR THE AMERICAS*. Draft 9, November 2008. *Pan American Network on Drug regulatory Harmonization. Whorkong Group on Pharmacovigilance*, com adaptações, visando estabelecer uma relação harmônica com critérios internacionais.

1.2 Exigências legais

A RDC 04/2009 prevê, no capítulo 7, do artigo 13 ao 16, inspeções em farmacovigilância. Os DRM serão submetidos à inspeção em farmacovigilância pelo SNVS sempre que houver necessidade de avaliação do cumprimento dessa Resolução. Além disso, as inspeções em farmacovigilância terão como objetivo a avaliação dos sistemas de farmacovigilância das empresas farmacêuticas, e poderão ser executadas de forma programada ou esporádica.

As inspeções em farmacovigilância serão baseadas em análise documental, entrevistas, visita presencial institucional, revisão de base de dados e na avaliação do cumprimento das exigências legais. Poderão ser exigidos quaisquer documentos relacionados ao sistema de farmacovigilância da empresa e a essa Resolução.

Além das inspeções em farmacovigilância pelo SNVS, os detentores de registro de medicamentos devem realizar, no mínimo uma vez por ano, uma auto-inspeção em relação às ações de farmacovigilância, mantendo em seu poder o registro da auto-inspeção com a descrição das ações corretivas necessárias.

As empresas devem possuir documento de registro das auto-inspeções realizadas. Os resultados dessas auto-inspeções e suas ações corretivas devem fazer parte de um processo de melhoria. As empresas devem possuir Procedimentos Operacionais Padrão para a condução de suas auto-inspeções. As auto-inspeções devem ser registradas em documentos a serem mantidos por no mínimo três anos.

De acordo com o capítulo 2, art. 4º, inciso VI, VII e XII, os detentores de registro de medicamentos deverão designar profissional de saúde de nível superior com capacidade técnica para ser responsável pela farmacovigilância de seus produtos e possuir um sistema para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos recebidas. Deve, ainda, entre outras funções, implementar ações de auto-inspeção em farmacovigilância.

De uma forma geral, Boas Práticas em Farmacovigilância são destinadas a garantir:

- Veracidade dos dados coletados visando avaliação de riscos associados aos medicamentos;
- Confidencialidade sobre a identidade das pessoas, produtos e instituições sob processo de vigilância sanitária;
- Uso de critérios uniformes para que os Detentores de Registro de Medicamentos e Autoridades Sanitárias possam avaliar as notificações e promover uma melhor perspectiva de identificação de sinais de segurança.

1.3 Papéis e responsabilidades do Detentor de Registro de Medicamentos (DRM) e do Responsável pela Farmacovigilância (RFV)

Os DRM devem garantir a existência de um sistema de farmacovigilância capaz de cumprir os aspectos legais da RDC Nº 04/2009 e garantir que sejam tomadas ações apropriadas, quando necessário. Todas as informações relevantes sobre o equilíbrio benefício/risco de seus medicamentos deverão ser encaminhadas para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), de acordo com a legislação vigente.

Cabe aos DRM possuir documento de descrição de seu sistema de farmacovigilância (DDSF) e possuir evidências de que o RFV possua qualificações técnicas para o desenvolvimento de suas funções.

O papel do RFV é muito importante e este documento apresenta uma descrição de suas atribuições e responsabilidades. Além disso, indica o tipo de suporte necessário que o DRM deverá providenciar para a execução da farmacovigilância.

Os DRM deverão indicar um RFV para todas as funções de farmacovigilância de todos os produtos de sua empresa.

O RFV deverá providenciar informações que promovam a possibilidade de contato. Se disponível, informar contato 24 horas por dia, caso exista necessidade por parte das Autoridades Sanitárias.

1.3.1 Responsabilidade do Responsável pela Farmacovigilância (RFV)

O Responsável pela Farmacovigilância (RFV) deverá:

- estabelecer e manter um sistema de farmacovigilância para seu DRM;
- possuir uma visão geral sobre os perfis de segurança e questões relativas a emergências com risco potencial ou real à saúde pública dos produtos do DRM;
- ser o ponto focal do DRM para discussões e contato (24-horas) das Autoridades Sanitárias.

O RFV deverá ser responsável por um sistema que possua estrutura e performance para garantir:

- que todas as informações sobre eventos adversos, notificadas ao DRM e seus representantes de visitação médica, sejam coletadas e processadas;
- que o sistema de farmacovigilância cumpra as diretrizes e orientações regulatórias;
- constante melhoria de seu sistema, por meio de contínua avaliação e auto-inspeção no período pós-registro dos produtos;
- que as solicitações das Autoridades Sanitárias, no tocante a informações para avaliação sobre benefício e risco de seus produtos, sejam providenciadas completamente e prontamente, incluindo a disponibilização de informações sobre o volume de vendas ou prescrições e ainda de estudos.

O sistema de farmacovigilância do DRM não poderá ser desenvolvido sem a observância de todos os aspectos de segurança relevantes de seus produtos. Isso inclui controle de qualidade, garantia da qualidade, execução de Procedimentos Operacionais Padrão (POP), existência de banco de dados, disposições contratuais, dados de cumprimento regulatório (p.ex: qualidade, completude e encaminhamento oportuno dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância e Notificações de casos individuais), auditoria interna, auto-inspeção e treinamento de pessoal em relação à farmacovigilância.

1.3.2 Responsabilidades do DRM em relação ao RFV

Os DRM devem dar o suporte adequado para que o RFV desenvolva suas funções. Isso envolve processos de trabalho, recursos materiais e humanos, mecanismos de comunicação e acesso a todas as fontes de informação relevantes para o pleno desenvolvimento das atividades.

Além disso, os DRM devem garantir que existam documentações completas que cubram todos os procedimentos e atividades do RFV. Esses mecanismos devem ser suficientemente adequados para garantir que o RFV possa receber ou buscar todas as informações relevantes. Os DRM devem também implementar mecanismos para que o RFV seja informado de todas as questões emergenciais relativas à segurança dos medicamentos e sobre qualquer outra informação relacionada à avaliação da relação benefício/risco.

Os RFV devem receber suficiente autoridade para:

- implementar alterações no sistema de farmacovigilância para promover, manter e melhorar o cumprimento das exigências regulatórias;
- promover inclusões e sugestões nos Planos de Farmacovigilância e Minimização de Risco;
- contribuir com a preparação de ações regulatórias quando em resposta a questões de segurança (p.ex: restrições urgentes de segurança e produção de informes técnicos, como carta aos profissionais da saúde ou usuário de medicamentos).

Os DRM deverão possuir um plano de contingência para imprevistos relativos à pessoal, falha em software ou hardware relativo aos bancos de dados.

1.3.3 Delegação de atividades em farmacovigilância

Os DRM poderão transferir qualquer ou todas as atividades de farmacovigilância para uma pessoa ou organização, mas a responsabilidade das obrigações legais e sanitárias será sempre do DRM. No caso de delegação de atividades, deverá existir documentação contratual clara e descritiva sobre quais funções serão desenvolvidas por terceiros. Esse contrato deverá conter a possibilidade do SNVS inspecionar suas funções, dependendo da necessidade e especificidade.

No caso de acordos contratuais entre DRM, deverá existir uma definição clara da responsabilidade das questões de farmacovigilância. Entretanto, deverá ser evitada duplicidade de submissões de notificações de casos individuais.

2. Requisitos para um Sistema de Farmacovigilância, Monitorização de seu Cumprimento e Inspeções em Farmacovigilância

2.1 Introdução

Uma identificação e avaliação da segurança dos medicamentos, de forma rápida e efetiva, depende do acesso a informações – as mais completas possíveis –, tanto para as Autoridades Regulatórias, quanto para os Detentores de Registro de Medicamentos.

Esta seção apresenta as obrigações de cumprimento das exigências regulatórias em farmacovigilância e sua inspeção.

2.1.1 Papéis dos DRM

Os DRM devem garantir que exista um sistema de farmacovigilância apropriado para suas necessidades e que permita tomadas de ação sobre os produtos de suas responsabilidades, quando necessário. Deve também manter continuamente um responsável pela farmacovigilância no Brasil.

2.1.2. Papéis das Autoridades Sanitárias

É função das Autoridades Sanitárias a aplicação do exigido nos dispositivos legais, especialmente a RDC 04/2009.

2.1.3 Documento de descrição do Sistema de Farmacovigilância (DDSF)

É necessário que todo DRM tenha um documento com descrição detalhada de seu sistema de farmacovigilância e, quando apropriado, um sistema de gerenciamento de risco. Esse documento deve ficar sob sua posse e deve ser encaminhado para as Autoridades Sanitárias sempre que exigido.

2.2 Descrição do Sistema de Farmacovigilância

Os elementos constitutivos do DDSF, que mostra uma visão geral das funcionalidades e elementos chaves do sistema de farmacovigilância do DRM, estão descritos a seguir:

2.2.1 Localização

O Sistema de farmacovigilância dos DRM deverá estar localizado no Brasil. Mesmo que elementos e processos sejam desenvolvidos em outros países, é necessário que exista a capacidade operativa de monitorizar e identificar problemas relacionados com seus medicamentos em nível nacional. Outro fator importante é a obrigatoriedade de o Responsável pela Farmacovigilância do DRM residir no Brasil.

2.2.2 Elementos

Os elementos a seguir são necessários para o desenvolvimento de um sistema de farmacovigilância dos DRM. Quaisquer outros elementos a serem desenvolvidos deverão ser especificados e acrescentados no documento descritivo.

a) Responsável pela Farmacovigilância

O RFV deverá possuir residência no Brasil. Cada DRM deverá encaminhar seus dados de cadastro para a Vigilância Sanitária do seu Estado, tais como:

- nome completo;
- endereço comercial;
- telefone acessível;

Outras informações deverão ficar à disposição, caso solicitado, por ex:

- Resumo do *Currículo*, descrevendo informações relevantes sobre suas principais qualificações, treinamentos e experiência em farmacovigilância;
- Resumo das funções e descrição do cargo em Farmacovigilância;
- Descrição do procedimento aplicável em caso de ausência do RFV.

b) Organização

Os DRM deverão apresentar como está organizado seu sistema de farmacovigilância. Todos os elementos constitutivos deverão ser descritos. As parcerias nacionais e internacionais também deverão constar na descrição do sistema, bem como os níveis de relacionamento de cada parte do sistema de farmacovigilância, sem a necessidade de descrição de nomes. Nas situações em que existam parcerias envolvendo algum medicamento em especial, esta deverá ser assinalada.

Esquemas e diagramas de fluxo são importantes para a descrição do processo de trabalho e das fontes de notificação dos eventos adversos. Por isso, devem ser aplicados, sempre que possível para descrever o sistema de farmacovigilância do DRM.

c) Procedimentos documentais

É essencial que os sistemas de farmacovigilância dos DRM sejam claros, possuam procedimentos escritos e sejam executados de forma contínua. A seguir estão alguns tópicos que, geralmente, fazem parte dos procedimentos escritos:

- Atividades do RFV e procedimentos em sua ausência;
- Coleta, processamento (entrada e gerenciamento de dados), controle de qualidade, codificação, classificação, revisão médica e notificação para Autoridades Sanitárias;
- Processo de captura de Notificações de diversas fontes;
- Procedimento de acompanhamento de notificações sem desfecho concluído;
- Processo de detecção de duplicação de notificações;
- Processo de Produção de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância;
- Descrição das atividades de farmacovigilância, incluindo:
 - Detecção de sinal e sua revisão;
 - Avaliação Benefício-Risco;
- Interação entre questões de segurança e desvios da qualidade
- Processo de resposta às exigências das Autoridades Sanitárias;
- Gerenciamento de restrições urgentes por questões de segurança;
- Processo de lançamento no mercado de novos produtos e suas questões de segurança, por exemplo, execução do Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco;
- Gerenciamento e uso de banco de dados e outros sistemas eletrônicos;
- Procedimentos de auto-inspeção (auditorias) de seus sistemas de farmacovigilância;
- Treinamento;
- Arquivamento.

Esses elementos deverão ser detalhados em documento escrito e, quando solicitados deverão ser encaminhados em até cinco dias úteis para as Autoridades Sanitárias.

d) Banco de dados

Os principais bancos de dados relacionados à farmacovigilância dos DRM deverão ser listados com uma breve descrição de suas funções. Caso exista a necessidade de transferência de informações para o SNVS entre seus bancos de dados, esse procedimento deverá seguir as orientações regulatórias.

e) Atividades contratuais

O desenvolvimento de atividades contratuais como co-marketing, por exemplo, deverá conter, explicitamente, a responsabilidade relacionada com as atividades de farmacovigilância de cada parte, especialmente o papel do RFV, bem como as funções de farmacovigilância (p. ex: todo o procedimento relacionado à notificação, ao gerenciamento do banco de dados, à detecção de sinal e ao Relatório Periódico de Farmacovigilância).

f) Treinamento

As equipes envolvidas em farmacovigilância deverão ser apropriadamente treinadas para que suas funções e responsabilidades sejam cumpridas. O treinamento envolve, também, pessoas responsáveis pelo processo de vendas e pesquisa clínica. Uma descrição do sistema de treinamento deverá ser providenciada na documentação técnica do sistema de farmacovigilância.

g) Gerenciamento da Qualidade

O Sistema de Farmacovigilância deverá ter como apoio um processo de gestão de sua qualidade. Isso inclui o papel e responsabilidades do DRM, atividades e documentação, controle de qualidade e revisão do sistema e ações corretivas e de prevenção de risco.

h) Documentação de Suporte

Os DRM devem assegurar que o sistema de farmacovigilância está implementado e documentado. Os documentos e informações relacionados com o sistema de farmacovigilância deverão ser rastreáveis pelo DRM. Esse procedimento de rastreabilidade poderá ser avaliado em uma inspeção em farmacovigilância.

2.3 Monitorização do Cumprimento de Boas Práticas pelo DRM

A seguir, tem-se orientações de como o monitoramento deve ser realizado pelas Autoridades Sanitárias. Esse contexto de controle diz respeito às atividades que são separadas de uma inspeção, mas que podem funcionar como indicativo ou seguimento de uma inspeção. Assim, deficiências identificadas durante este processo de vigilância podem levar a uma inspeção de farmacovigilância.

As Autoridades Sanitárias deverão verificar se um sistema de farmacovigilância está em vigor através da análise das notificações de eventos adversos, documentações dos DRM, Relatórios Periódicos de Farmacovigilância e por meio de inspeções em Farmacovigilância.

2.3.1 Responsável pela Farmacovigilância

Os DRM deverão encaminhar para a Vigilância Sanitária de seu Estado os dados cadastrais e providenciar toda e qualquer atualização de dados.

2.3.2 Alteração na avaliação da relação Benefício/Risco

Uma das principais responsabilidades dos detentores de medicamentos é informar imediatamente às autoridades competentes qualquer alteração no equilíbrio entre os benefícios e riscos de seus produtos. Qualquer falha em fazê-lo pode representar uma ameaça significativa para a saúde pública. Qualquer prova de falha desta comunicação pode implicar em infração sanitária.

2.3.3 Submissão da Notificação de Evento Adverso Grave

O não cumprimento da expedição de notificações, que pode incluir a não-notificação ou o atraso de comunicação (ou seja, 7 ou 15 dias, após seu conhecimento, dependendo da gravidade do evento adverso), e a apresentação de notificação de má qualidade sem justificativa (em especial quando existem indícios de que esta

resulta de uma inadequação da empresa quanto ao acompanhamento de casos individuais) são passíveis de infração sanitária.

As Autoridades Sanitárias poderão utilizar alguns métodos para monitorização do cumprimento das normas, de forma prospectiva, sobre as notificações de eventos adversos:

- Monitorização dos eventos adversos graves recebidos pelo DRM, comparados com outras fontes que notificaram tanto para as empresas farmacêuticas quanto para a vigilância sanitária;
- Ausência de notificações, com evidências de sua existência;
- Acompanhamento do tempo entre a recepção, pelo DRM, e apresentação às Autoridades Sanitárias de notificações;
- Monitoramento da qualidade dos relatórios;
- Apresentação de notificações consideradas de má qualidade;
- Acompanhamento das notificações encaminhadas eletronicamente e avaliação dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância, observando discrepâncias e subnotificações;

Na inspeção, poderá haver uma revisão de uma amostra dos relatórios para avaliar a qualidade dos dados, verificando se houve a expedição adequada dos eventos adversos graves e se estão incluídos no Sistema Eletrônico do SNVS, verificando o cumprimento dos procedimentos descritos.

2.3.4 Relatório Periódico de Farmacovigilância

Os Relatórios Periódicos de Farmacovigilância são importantes documentos. Eles oferecem uma oportunidade para a obtenção e manutenção de um registro de medicamento. É por meio deste documento que tanto os DRM quanto a Anvisa avaliam o perfil de segurança. Os DRM utilizam desta abordagem para rever o perfil de segurança de seus produtos e garantir que as bulas sejam atualizadas. Por isso, a importância do cumprimento quanto às exigências regulatórias sobre o RPF.

O não cumprimento pode incluir:

- Não-apresentação: a não-apresentação de um RPF ou a apresentação fora do ciclo correto, não-submissão de RPF diante de novas necessidades, quando necessário;
- Formato fora das especificações regulatórias: Relatório que não esteja em conformidade com a RDC 04/2009, seus guias e outros dispositivos legais;
- A omissão de informações exigidas pelos dispositivos legais e regulatórios;
- Má qualidade dos relatórios: Pobre documentação de eventos adversos ou informação insuficiente para realizar uma avaliação minuciosa dos casos individuais, novos sinais de segurança não avaliados ou uso indevido não destacado;

- Alterações do Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento (DRSM), por exemplo, bulas, desde a apresentação do último RPF, com distorções importantes com relação a esse RPF;

2.3.5 Informação solicitada por Autoridades Sanitárias

Em princípio, toda solicitação de informação feita por uma Autoridade Sanitária a um DRM deve ser respondida o mais breve possível, dentro do prazo estipulado. Sem dúvida, quanto mais urgente for o assunto relacionado com farmacovigilância e seu impacto potencial na saúde pública, mais rápida deverá ser a resposta dada. Caso o DRM não possa atender às exigências das Autoridades Sanitárias dentro do prazo solicitado, deverá ser encaminhada uma solicitação de dilação de prazo, com justificativa, para análise. Entretanto, dependendo da urgência, dados parciais poderão ser encaminhados primeiramente, até que seja obtida toda a informação necessária, a *posteriori*. Caso isso ocorra, deverá estar descrito este tipo de abordagem, com sua devida justificativa para análise da Autoridade Sanitária.

2.3.6 Encaminhamento de dados adicionais sobre estudos

Caso existam novos dados, proveniente de estudos pós-registro, indicando sinais de segurança ou mudanças no perfil benefício/risco dos medicamentos, os DRM deverão comunicar à Anvisa, na maior brevidade possível.

2.4. Inspeções em Farmacovigilância

Para avaliar o cumprimento de regulamentos sanitários no âmbito da farmacovigilância, o SNVS poderá executar inspeções em farmacovigilância. As inspeções poderão ser de rotina, para introdução de um novo medicamento no mercado, inspeções esporádicas ou mesmo emergenciais. Os resultados de uma inspeção serão comunicados aos DRM para encaminhamentos posteriores. Os resultados serão utilizados para ajudar a melhorar o cumprimento das exigências regulatórias sobre os DRM e também pode ser usado como uma base para uma ação coercitiva. A programação e realização dessas inspeções serão impulsionadas por programação de rotina e critérios de análise de risco.

2.4.1 Conduzindo uma Inspeção

As inspeções poderão ser conduzidas tanto pela Anvisa quanto pelas autoridades sanitárias estaduais, municipais e do Distrito Federal. Para isso, deverá existir colaboração e cooperação entre as Autoridades Sanitárias para minimizar esforços e não duplicá-los, maximizando sua cobertura.

2.4.2 Inspeções de Rotina (Programada)

Inspeções de Rotina são realizadas pela Anvisa e Vigilâncias Sanitárias locais. Em geral, é esperado que uma programação nacional de inspeções satisfaça a necessidade de rotina de inspeções. O foco dessas inspeções é determinar se os

DRM possuem um RFV, sistemas e instalações no Brasil para cumprir as suas obrigações sanitárias. Essas inspeções podem ser solicitadas para avaliar um ou mais produtos específicos, sendo utilizados como evidências concretas do funcionamento do sistema de farmacovigilância do DRM.

Os DRM receberão uma comunicação da inspeção programada com a agenda, podendo conter listagem de documentação a ser analisada.

Serão dadas preferências para inspeções baseadas no risco potencial para a saúde pública, a natureza dos produtos, grau de utilização e outros fatores de risco.

2.4.3 Inspeções não programadas

Alguns fatos podem ser utilizados para indicar uma inspeção não programada em farmacovigilância, como, por exemplo:

- DRM não ter sido previamente inspecionado;
- Introdução de um novo medicamento no mercado ou existência de um processo de fusão ou aquisição que possa indicar a necessidade de analisar como será organizado o novo sistema de farmacovigilância do DRM;
- Mudanças significativas do sistema de farmacovigilância do DRM, como por exemplo, novo sistema de base de dados ou subcontratação de atividades.

Esses fatos podem estar relacionados a questões específicas ou preocupações sobre a segurança dos medicamentos, ou ainda por um real descumprimento das exigências. Alguns exemplos são dados abaixo:

- Atrasos na execução ou a incapacidade de realizar as obrigações específicas;
- incapacidade de monitorar a segurança dos produtos;
- Atrasos na notificação de eventos adversos graves ou notificações sistematicamente incompletas;
- Apresentação de má qualidade ou problemas de falta de dados ou inconsistências nos RPF;
- Não comunicação de mudança significativa na relação benefício/risco de medicamentos;
- Experiências com inspeções anteriores;
- Informações recebidas de outras autoridades sanitárias, inclusive internacionais;
- Baixa adesão às exigências de pedido de informações pelas Autoridades Sanitárias;
- Comunicação de informações sobre farmacovigilância ao público em geral, sem que haja prévia ou concomitante informação à Anvisa.

Apesar dos exemplos acima serem considerados uma preocupação potencial, nem sempre será executada uma inspeção esporádica.

2.4.4 Inspeções em sistemas

São inspeções com o objetivo de revisar os sistemas, pessoal, recursos disponíveis e seu cumprimento com as obrigações regulatórias. Elas poderão ser executadas utilizando um medicamento para testar o sistema. Também poderá ser utilizada essa estratégia nas inspeções de rotina nas não programadas.

2.4.5 Inspeções baseadas em produtos

São inspeções com foco em um medicamento que gerou uma preocupação de segurança.

2.4.6 Inspeções de terceiros

Quaisquer elementos relacionados com as atividades de farmacovigilância do DRM poderão fazer parte de avaliações em inspeções. No caso de outras empresas que fazem parte do sistema de farmacovigilância do DRM, elas poderão ser inspecionadas para confirmar sua capacidade em dar suporte para o alcance das exigências regulatórias do DRM. Cabe lembrar que a responsabilidade final dos processos de farmacovigilância será sempre do DRM.

2.4.7 Inspeções não anunciadas

É de se esperar que a maioria das inspeções sejam anunciadas (comunicadas), antecipadamente, aos DRM. No entanto, em algumas ocasiões, pode ser adequado realizar inspeções sem aviso prévio.

2.4.8 Relato de inspeções e seu acompanhamento

Cada inspeção realizada pelo SNVS deverá resultar em um relatório descritivo e estar disponível para consulta pela Anvisa, quando solicitado. Quando uma inspeção revela uma não-conformidade com as exigências regulatórias, os DRM deverão providenciar um plano de ação de correção. Se necessário, o DRM deverá providenciar evidências do processo de implementação dessas correções. Se houver necessidade de uma re-inspeção, será dado um prazo apropriado ao DRM para corrigir a não-conformidade.

2.4.9 Ação regulatória

O SNVS tem por obrigação legal implementar as legislações sanitárias. A aplicação dos dispositivos regulatórios de sanções dependerão do potencial negativo à saúde pública causada pelo DRM e pelo não cumprimento das exigências, em especial à RDC Nº 04/2009.

Poderão ser decorrência da inspeção pelo SNVS, além do disposto na Lei 6437/77, as seguintes ações:

- Orientação: recomendações de como cumprir as exigências;
- Nova Inspeção: para determinar o cumprimento das orientações ou exigências regulatórias;
- Advertência: recomendações formais para os DRM sobre a necessidade de correção ou de cumprimento das exigências regulatórias;
- Restrição urgente por motivo de segurança: suspensão da comercialização, suspensão do uso ou cancelamento do registro de um dado medicamento.

Referências

VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – PART I: Guidelines for Marketing Authorization Holders, EMEA, September 2008.

GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES FOR THE AMERICAS. Draft 9, November 2008. Pan American Network on Drug regulatory Harmonization. Working Group on Pharmacovigilance.