Edição n° 059.2018 | São Paulo, 05 de setembro de 2018

[Este texto não substitui o publicado no DOU]

CONSULTA PÚBLICA Nº 552, DE 3 DE SETEMBRO DE 2018

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, III, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo em Anexo, conforme deliberado em reunião realizada em 28 de agosto de 2018, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 60 (sessenta) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da Instrução Normativa - IN que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa pelos Detentores de Registro de Medicamentos.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário específico, disponível no endereço: http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=41488

§1º As contribuições recebidas são consideradas públicas e estarão disponíveis a qualquer interessado por meio de ferramentas contidas no formulário eletrônico, no menu "resultado", inclusive durante o processo de consulta.

§2º Ao término do preenchimento do formulário eletrônico será disponibilizado ao interessado número de protocolo do registro de sua participação, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Gerência de Farmacovigilância - GFARM, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais - AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles

que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

FERNANDO MENDES GARCIA NETO
Diretor-Presidente

ANEXO PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.065381/2016-34

Assunto: Proposta de Instrução Normativa - IN que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa pelos Detentores de Registro de Medicamentos .

Agenda Regulatória 2017-2020: Tema 7.16 - Farmacovigilância

Regime de Tramitação: Comum

Área responsável: Gerência de Farmacovigilância - GFARM

Diretor Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° [Nº], DE [DIA] DE [MÊS POR EXTENSO] DE [ANO]

Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa pelos Detentores de Registro de Medicamentos

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em XX de XX de XXXXXX, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I
DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS
Seção I
Do Objetivo e da Abrangência

Art. 1º Ficam estabelecidos o conteúdo do Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco (RPBR) elaborado pelos Detentores de Registro de Medicamento, bem como os pontos a serem considerados na sua elaboração e submissão.

Art. 2º O RPBR é documento técnico cuja elaboração é responsabilidade de todos os Detentores de Registro de Medicamentos, e deve ser apresentado à Anvisa nos prazos

informados no Portal da Anvisa, de acordo com o princípio ativo envolvido.

Parágrafo único. Os RPBRs são aplicados a todos os medicamentos registrados em território nacional.

Seção II
Das Definições

Art. 3º Para efeitos desta Instrução Normativa, são adotadas as seguintes definições:

I- *Company Core Data Sheet* (CCDS): documento preparado pelo Detentor de Registro de Medicamento contendo, além de informações de segurança, material relacionado a indicações, dosagens, farmacologia e outras informações referentes ao produto;

II- *Company Core Safety Information* (CCSI): documento integrante do CCDS, que contempla todas as informações de segurança relevantes (eventos adversos listados) e apresentadas a todas as autoridades sanitárias em cujas jurisdições o medicamento é comercializado, com exceção de exigências estritamente locais;

III- Data de Nascimento Internacional: data do primeiro registro sanitário de dado produto, relacionado a determinado princípio ativo, concedido em qualquer país do mundo; e

IV- Detentor de Registro de Medicamento: fabricante ou importador, responsável pelo registro do medicamento de uso humano regulado pela ANVISA;

V- Sumário Executivo: conjunto de informações que resume os principais itens do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco e dá destaque aos principais achados de segurança, bem como às ações adotadas no período.

CAPÍTULO II
Do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco Seção I
Dos princípios gerais

Art. 4º O RPBR consiste em atualização dos dados, nacionais e internacionais, de segurança, com as respectivas análises da relação benefício/risco, de forma padronizada e consolidada.

Art. 5º Os Detentores de Registro de Medicamentos devem utilizar o RPBR para conduzir análises sistemáticas, de forma regular, com o objetivo de identificar precocemente problemas e propor intervenções.

Art. 6° No RPBR são tratados, durante o período coberto pelo relatório, a análise dos relatos de eventos adversos, incluídos relatos de inefetividade terapêutica, a revisão dos dados

acumulados, a apresentação dos dados de segurança de estudos e de outras informações relevantes de segurança, bem como as atualizações do Plano de Gerenciamento de Risco, quando aplicável.

Subseção I

RPBR para princípio-ativo único

Art. 7º O RPBR deve fornecer informações sobre as indicações, formas farmacêuticas e posologias, por princípio ativo.

§ 1º Em algumas circunstâncias, o Detentor de Registro de Medicamento pode apresentar, em seções específicas, os dados por indicação, formas farmacêuticas, posologias ou populações especiais.

§ 2º Em casos excepcionais, o Detentor de Registro de Medicamento pode solicitar anuência à Anvisa para a apresentação de RPBRs distintos para produtos com o mesmo princípio ativo, da mesma forma que é facultado à Anvisa solicitar, a qualquer tempo, a apresentação desses dados separadamente.

Subseção II

RPBR para associações de princípios ativos em dose fixa

Art. 8º Para associações de princípios ativos, a apresentação do RPBR deve seguir o prazo estipulado pela Anvisa, disponibilizado no Portal da Anvisa.

§ 1º No caso de associações de princípios ativos para as quais a Anvisa não estipule prazo de apresentação de RPBR, o Detentor de Registro de Medicamento deverá considerar o prazo estipulado para o princípio ativo isolado que possuir a maior frequência de apresentação.

§ 2º Para associações de princípios ativos que também sejam comercializadas individualmente, as informações podem ser relatadas dentro do RPBR do princípio ativo que possuir a maior frequência de apresentação estipulada pela Anvisa.

§ 3º No caso de o Detentor de Registro de Medicamento optar por apresentar as informações referentes à associação em RPBR de princípio ativo comercializado individualmente, como descrito no § 2º deste artigo, tais informações devem ser discriminadas e apresentadas por produto.

Subseção III

RPBR para medicamentos fabricados e/ou comercializados por mais de uma empresa

Responsável: Rosana Mastellaro- Tel.(11)3897-9779
E-mail: rosana@sindusfarma.org.br - sindusfarma.org.br
Rua Alvorada, 1.280 - Vila Olímpia
São Paulo/SP - CEP 04550-004

Art. 9º Os Detentores de Registro de Medicamento são responsáveis pela submissão do RPBR de seus produtos.

Parágrafo único. Quando empresas estiverem vinculadas por relações contratuais para a fabricação e/ou comercialização de determinado produto, as respectivas ações para a elaboração do RPBR devem ser claramente especificadas em acordos escritos.

Art. 10. Quando os dados recebidos de outra empresa contribuírem de forma significativa para a análise de benefício/risco do medicamento, esses dados devem ser incluídos e discutidos no RPBR.

Art. 11. Em situações envolvendo medicamentos clones, de 1 (um) único RPBR deve ser elaborado, contendo as informações consolidadas de todos os medicamentos (matriz e clones), que deve ser peticionado por todos os Detentores de Registro de Medicamento envolvidos.

Parágrafo único. O RPBR mencionado no *caput* deste artigo deve discriminar quais produtos/empresas estão contemplados no referido documento.

Seção II
Do conteúdo

Art. 12. O RPBR deve contemplar, em linhas gerais, as seguintes informações e dados:

I- Sumário Executivo, na língua portuguesa, compilando as informações mais relevantes do RPBR, que deve seguir modelo disponibilizado no Portal da Anvisa;

II- *status* da autorização de comercialização em diferentes países e qualquer variação significativa relativa à segurança;

III- atualização das medidas regulatórias e ações tomadas pelos Detentores de Registro de Medicamento por motivos de segurança; os dados de volume de vendas e de pacientes expostos;

IV- todas as informações recebidas de casos de eventos adversos provenientes de diversas fontes;

V- listagem de casos classificados como graves e inesperados; VII

- listagem das reações adversas e seu respectivo quantitativo;

VIII - análise individual dos eventos inesperados e óbitos;

IX- análise dos relatos de inefetividade terapêutica;

X- aqueles provenientes de estudos clínicos patrocinados pelos Detentores de Registro de Medicamento ou oriundos de uso compassivo;

XI- aqueles disponíveis na literatura científica;

XII- eventos adversos relatados por organismos internacionais e outras autoridades regulatórias;

XIII- outras fontes de dados, incluindo notificações de eventos adversos permutadas entre parceiros contratuais.

XIV- ações propostas, quando apropriado, para otimizar o perfil benefício/risco;

XV- dados de exposição ou eventos adversos durante a gravidez ou no período de amamentação;

XVI- Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento (DRSM);

XVII- Avaliação Geral de Segurança, contemplando análise concisa dos dados apresentados e avaliação dos dados relativos ao período; e

XVIII- evidências de benefícios, em relação ao uso do medicamento, obtidos de estudos clínicos e da prática médica diária.

Art. 13. Informações urgentes sobre a segurança de medicamentos devem ser comunicadas à Anvisa no prazo máximo de 72 (setenta e duas) horas, não devendo ser utilizado para este fim o RPBR.

Subseção I

Referência de informação sobre segurança

Art. 14. O Detentor de Registro de Medicamento deve contar com seu próprio DRSM, que deve apresentar dados consolidados sobre a segurança do medicamento, com vistas a proporcionar abordagem prática, eficiente e consistente da avaliação benefício/risco, podendo ser apresentado da seguinte forma:

I- *Company Core Data Sheet* (CCDS):

Responsável: Rosana Mastellaro- Tel.(11)3897-9779
E-mail: rosana@sindusfarma.org.br - sindusfarma.org.br
Rua Alvorada, 1.280 - Vila Olímpia
São Paulo/SP - CEP 04550-004

a.O CCDS compreende a ficha técnica de segurança ou *Company Core Safety Information* (CCSI);

b.O CCDS deve incluir seções relativas à segurança, indicações, dosagem, farmacologia e outras informações relativas ao medicamento; e

c.Quando o CCDS não contém informações sobre as indicações aprovadas, o Detentor de Registro de Medicamento deve especificar claramente qual documento é usado como informação de referência para as indicações aprovadas no RPBR.

II– Outras opções para referência de informação sobre segurança:

a.Quando não houver CCDS ou CCSI para um produto, o Detentor de Registro de Medicamento deve especificar claramente o documento de referência de informação sobre segurança utilizado;

b.O Detentor de Registro de Medicamento deve avaliar continuamente se é necessária a realização de qualquer revisão da referência de informação sobre segurança do produto, sempre que novas informações de segurança sejam obtidas ao longo do intervalo entre as apresentações dos RPBRs; e

c. Mudanças significativas podem incluir:

i. mudanças quanto a contraindicações, seções de advertência/precauções;

ii. inclusão de Reação(ões) adversa(s) ao Medicamento (RAM) e interações;

iii. inclusão de novas informações importantes sobre o uso nos casos de overdose; e

iv. remoção de indicação ou outras restrições, por razões de segurança ou falta de eficácia.

Subseção II

Da utilização do MedDRA

Art. 15. Fica adotada a utilização compulsória do Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Art. 16. Quando existirem termos não clinicamente apropriados ou significativos, os Detentores de Registro de Medicamento devem utilizar o melhor termo alternativo para garantir a representação mais precisa possível do termo original.

Parágrafo único. Nas circunstâncias descritas no *caput* deste artigo, os seguintes aspectos devem ser levados em consideração:

I- o termo informado pelo notificador deve estar presente no formulário de origem (documento fonte) e deve ser arquivado, mantendo a versão na língua original e no termo leigo relatado, de forma a torná-lo disponível em caso de solicitação;

II- na ausência de diagnóstico realizado pelo profissional de saúde durante a notificação, sugestão de hipótese diagnóstica com base no conjunto de sintomas pode ser feita pelo Detentor de Registro de Medicamento e usada no caso, descrevendo os sinais, sintomas e dados laboratoriais que indicaram o diagnóstico; se o Detentor de Registro de Medicamento discordar da hipótese diagnóstica feita na notificação pelo profissional de saúde, poderá indicar essa discordância na listagem de casos; e

III- os Detentores de Registro de Medicamento devem envidar seus melhores esforços para compreender todas as informações fornecidas no caso notificado.

Seção III
Da periodicidade, da Data de Nascimento Internacional e da data de fechamento do banco de dados

Art. 17. Cada medicamento possui sua Data de Nascimento Internacional, que deve ser disponibilizada no Portal da Anvisa.

Parágrafo único. Quando se tratar de diferentes formas farmacêuticas, formulações ou usos (indicações, vias de administração e/ou populações-alvo) relacionados ao mesmo medicamento, a data da primeira aprovação de comercialização para qualquer dos registros sanitários implicados deve ser considerada como a Data de Nascimento Internacional.

Art. 18. A data de fechamento do banco de dados é a data designada como data limite para a inclusão de dados em determinado RPBR.

Art. 19. O RPBR deve ser submetido à Anvisa, respeitando a periodicidade disponibilizada

no Portal da Anvisa.

Parágrafo único. A Anvisa poderá solicitar aos Detentores de Registro de Medicamento, se necessário, a apresentação de RPBR em períodos e prazos diferentes dos definidos previamente pela Agência, incluindo aqueles decorrentes de importantes alterações no uso clínico aprovado inicialmente, tais como:

I- Nova indicação clínica; ou

II- Nova aprovação para pacientes de populações especiais (crianças, mulheres grávidas e idosos).

Art. 20. O intervalo entre a data de fechamento do banco de dados e a submissão dos RPBR será de:

I- 70 (setenta) dias, para RPBR com periodicidade de até 12 (doze) meses;

II- 90 (noventa) dias, para RPBR com periocidade superior a 12 (doze) meses; e

III- 90 (noventa) dias, para RPBRs excepcionais, a menos que outro prazo seja determinado pela Anvisa.

CAPÍTULO III
DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 21. Os RPBRs submetidos à Anvisa devem seguir o modelo constante da versão atualizada do Guia E2C do *International Conference on Harmonization* (ICH).

Art. 22. O descumprimento do disposto nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei n. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 23. Esta Instrução Normativa entra em vigor 90 (noventa) dias após a data de sua publicação.

DIRETOR-PRESIDENTE