

---

## ADVERTÊNCIA

Este texto não substitui o publicado no Diário Oficial da União

---



### Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária

#### INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° 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.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, incisos III e IV, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 53, inciso VI e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Instrução Normativa, conforme deliberado em reunião realizada em 21 de julho de 2020, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

#### CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

##### Seção I Do Objetivo e da Abrangência

Art. 1º Esta Instrução Normativa dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR), a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.

§ 1º Para os fins do disposto no *caput*, ficam estabelecidos o conteúdo do RPBR elaborado por Detentores de Registro de Medicamento, bem como os pontos a serem considerados na sua elaboração e submissão.

§ 2º O termo Detentores de Registro de Medicamento, nesta Instrução Normativa, abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa.

Art. 2º O RPBR é documento técnico cuja elaboração é responsabilidade de todos os Detentores de Registro de Medicamento, 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 - 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 Medicamento devem utilizar o RPBR para conduzir análises sistemáticas, de forma regular, com o objetivo de identificar precocemente problemas e propor intervenções.

Art. 6º 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

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, 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 do produto no mundo;

III - ações tomadas no intervalo do relatório por razões de segurança;

IV - alterações nas informações de segurança de referência;

V - exposição estimada e padrões de uso:

a) exposição cumulativa de sujeitos em ensaios clínicos;

b) exposição de pacientes cumulativa e no intervalo proveniente da experiência de comercialização.

VI - dados em sumários de tabulação:

a) informação de referência;

b) sumários de tabulações cumulativas de eventos adversos graves de ensaios clínicos;

c) sumários de tabulações cumulativas e no intervalo de dados provenientes da pós-comercialização.

VII - sumários de achados significativos de segurança provenientes de ensaios clínicos durante o intervalo do relatório:

a) ensaios clínicos concluídos;

b) ensaios clínicos em andamento;

c) acompanhamento de longo prazo;

d) outro uso terapêutico do medicamento;

e) novos dados de segurança relacionados a terapias de combinação fixa.

VIII - achados provenientes de estudos não-intervencionais;

IX - informações provenientes de outros ensaios clínicos e fontes:

a) outros ensaios clínicos;

b) erros de medicação.

X - dados não-clínicos;

XI - literatura;

XII - outros relatórios periódicos;

XIII - falta de eficácia em ensaios clínicos controlados;

XIV - informações pós-fechamento;

XV - visão geral dos sinais: novos, em andamento ou encerrados;

XVI - avaliação de sinais e riscos:

a) sumário das preocupações de segurança;

b) avaliação de sinal;

c) avaliação de riscos e novas informações;

d) caracterização de riscos;

e) efetividade da minimização do risco (se aplicável).

XVII - avaliação de benefícios:

a) informações importantes inicialmente identificadas sobre eficácia/efetividade;

b) informações recentemente identificadas sobre eficácia/efetividade;

c) caracterização dos benefícios.

XVIII - análise integrada de Benefício-Risco para indicações aprovadas:

a) contexto do Benefício-Risco - necessidade médica e alternativas importantes;

- b) avaliação da análise de Benefício-Risco.
- XIX - conclusões e ações; e
- XX- anexos:
  - a) informação de referência;
  - b) sumário de tabulação cumulativa de eventos adversos graves de ensaios clínicos e sumários de tabulação no intervalo/cumulativo da experiência de comercialização;
  - c) sumário de tabulação de sinais de segurança (se não estiver incluído no corpo do relatório);
  - d) listagem de estudos intervencionais e não-intervencionais com objetivo primário de monitoramento de segurança pós-registro; e
  - e) lista das fontes de informação usadas para preparar o relatório (quando o Detentor de Registro de Medicamento julgar necessário).

### **Subseção I** **Referência de informação sobre segurança**

Art. 13. O Detentor de Registro de Medicamento deve contar com seu próprio Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento (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):
  - 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 superdose; e
    - iv. remoção de indicação ou outras restrições, por razões de segurança ou falta de eficácia.

### **Subseção II** **Da utilização do MedDRA**

Art. 14. Fica adotada a utilização compulsória do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA).

Art. 15. Quando não existirem termos 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;

III - 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  
IV - 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. 16. 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. 17. A data de fechamento do banco de dados é a data designada como data limite para a inclusão de dados em determinado RPBR.

Art. 18. 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. 19. 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 periodicidade 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. 20. Os RPBRs submetidos à Anvisa devem seguir o modelo constante da versão atualizada do Guia E2C do *International Conference on Harmonization (ICH)*.

Art. 21. O descumprimento do disposto nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 22. Esta Instrução Normativa entra em vigor 90 (noventa) dias após a data de sua publicação.

**ANTONIO BARRA TORRES**  
**Diretor-Presidente Substituto**