



PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:

RDC nº 406/2020

IN nº 63/2020

Gerência de Farmacovigilância

Marcelo Vogler de Moraes

**Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à
Vigilância Sanitária**

Fernanda Maciel Rebelo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	02
2. ESCOPO.....	02
3. PERGUNTAS E RESPOSTAS.....	02
3.1. RELATÓRIO PERIÓDICO DE AVALIAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO (RPBR).....	02
3.2. PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO (PGR).....	06
3.3. PLANO DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO (PMR).....	09
3.4. DOCUMENTO DE REFERÊNCIA SOBRE SEGURANÇA DO MEDICAMENTO (DRSM).....	09
3.5. PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP).....	09
3.6. SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA.....	10
3.7. NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS.....	11
3.8. TERCEIRIZAÇÃO DE ATIVIDADES DE FARMACOVIGILÂNCIA.....	17
3.9. RESPONSÁVEL PELA FARMACOVIGILÂNCIA (RFV).....	17
3.10. DATA DE NASCIMENTO INTERNACIONAL.....	20
3.11. CATEGORIAS REGULADAS DE MEDICAMENTOS.....	20
3.12. LABORATÓRIOS OFICIAIS.....	20
3.13. COMUNICAÇÃO COM ANVISA.....	21
4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS.....	22
5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES.....	22

1. INTRODUÇÃO

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, e a Instrução Normativa – IN nº 63, de 22 de julho de 2020, foram publicadas no Diário Oficial da União de 29 de julho de 2020.

A RDC nº 406/2020 dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Já IN nº 63/2020 dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.

Este documento tem o objetivo de sanar as dúvidas mais frequentes relacionadas a estas normativas e aos procedimentos de farmacovigilância dentro do seu escopo.

2. ESCOPO

Este documento se aplica ao cumprimento da RDC nº 406/2020 e da IN nº 63/2020, durante os seus períodos de vigência.

Ressalta-se que estes regulamentos devem ser observados por todos os Detentores de Registro de Medicamento (DRM) no Brasil, sendo que o termo DRM abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa.

3. PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1. RELATÓRIO PERIÓDICO DE AVALIAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO (RPBR)

3.1.1. O RPBR será submetido pelo DRM de acordo com prazo estabelecido pela Anvisa. A Agência emitirá um parecer de aprovação para cada RPBR?

Considerando que a análise será conjugada por princípio ativo/combinção de princípios ativos, a emissão de pareceres também será por princípio ativo-combinção de princípios ativos.

3.1.2. A respeito do período de transição entre a apresentação de RPBR, considerando o último RPBR apresentado de acordo com a Data de Nascimento Nacional e o próximo RPBR a ser apresentado de acordo com a Data de Nascimento Internacional, pode-se entender que este deve ser apresentado assim

que a IN 63/2020 entrar em vigor, em qual prazo? Quando estará disponível a lista de periodicidade de submissão dos RPBR por princípios ativos? E onde poderá ser encontrada?

Após a entrada em vigência da RDC nº 406/2020 e da IN nº 63/2020, o RPBR, de acordo com a Data de Nascimento Internacional, deve ser submetido à Anvisa, respeitando a periodicidade disponibilizada em lista publicada no Portal da Anvisa. Enquanto a lista contendo a periodicidade de envio não for publicada no site, não há necessidade de encaminhamento dos relatórios.

3.1.3. A respeito do RPBR e sua periodicidade de apresentação em períodos e prazos diferentes dos definidos previamente pela Agência, como nova indicação clínica e nova aprovação para pacientes de populações especiais, como podemos entender os prazos para submissão deste RPBR e seu processo de peticionamento?

Os RPBRs devem ser submetidos à Anvisa respeitando a periodicidade disponibilizada no Portal da Anvisa. Contudo, conforme o art. 18, parágrafo único, IN nº 63/2020, a Anvisa poderá solicitar aos DRM, se necessário, a apresentação de RPBR em períodos e prazos diferentes dos definidos previamente pela Agência.

3.1.4. Para o RPBR de medicamentos que possuem clones, deve ser protocolado exatamente o mesmo relatório (quer dizer, cópias do mesmo documento) pelos diferentes detentores de registro dos medicamentos matriz e clone?

De acordo com o art. 11 da IN nº 63/2020, 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 DRM envolvidos, com discriminação de quais produtos/empresas estão contemplados no referido documento.

3.1.5. O Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco substitui o Relatório Periódico de Farmacovigilância?

A partir da vigência da RDC nº 406/2020 e da IN nº 63/2020, os DRM devem seguir as determinações destas normativas para a redação e a apresentação à Anvisa do RPBR, em substituição ao Relatório Periódico de Farmacovigilância, anteriormente regido pelas RDC nº 04/2009 e IN nº 14/2009.

3.1.6. Quanto à apresentação do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR), não se faz mais necessária a apresentação do RPBR na renovação de

registro, uma vez que a periodicidade de submissão seguirá a lista que será disponibilizada no portal desta ANVISA?

O RPBR é documento técnico cuja elaboração é responsabilidade de todos os DRM, e deve ser apresentado à Anvisa nos prazos informados no Portal da Anvisa, de acordo com o princípio ativo envolvido, conforme as diretrizes da RDC nº 406/2020 e da IN nº 63/2020.

3.1.7. Biológicos e Biosimilares terão que submeter RPBR separadamente?

O RPBR é documento técnico cuja elaboração é responsabilidade de todos os DRM, e deve ser apresentado à Anvisa nos prazos informados no Portal da Anvisa, de acordo com o princípio ativo envolvido. O RPBR deve fornecer informações sobre as indicações, formas farmacêuticas e posologias, por princípio ativo. Caso um Detentor de Registro de Medicamento possua o registro de um produto biológico e de um biossimilar de igual princípio ativo, deverá apresentar um RPBR por princípio ativo, com os dados de ambos os produtos, devendo este documento ser petitionado nos processos do DATAVISA vinculados aos produtos.

3.1.8. Com relação à lista de princípios ativos divulgada no site da ANVISA para referência para submissão dos RPBRs, as empresas serão notificadas quando houver alteração? As alterações ficarão indicadas na lista?

A data da última atualização da lista estará mencionada na lista disponibilizada no Portal da Anvisa.

3.1.9. As submissões continuarão sendo feitas no peticionamento eletrônico, ou serão alinhadas à submissão via CTD ou pelo Solicita?

Neste momento, as submissões de documentos da farmacovigilância continuarão a ser feitas por peticionamento eletrônico.

3.1.10. A submissão do RPBR será feita por peticionamento eletrônico usando os mesmos códigos da antiga norma? Quais documentos adicionais devem acompanhar a submissão dos RPBRs, apenas o sumário executivo traduzido e a planilha de eventos adversos?

A submissão do RPBR será feita através de um novo código de assunto (11818 - Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco). Os documentos adicionais já se encontram descritos no check list para o código de assunto. O conteúdo do RPBR em si está contido no art. 12 da IN nº 63/2020, devendo a empresa seguir o modelo

constante da versão atualizada do Guia E2C do *International Conference on Harmonization* (ICH).

3.1.11. O RPBR será elaborado por ativo sob um mesmo detentor de registro, ainda que dentro do mesmo grupo de empresas exista mais de um detentor de registro?

O RPBR é um documento técnico cuja elaboração é responsabilidade de cada Detentor de Registro de Medicamento (e não de cada grupo de empresas), devendo o relatório fornecer informações por princípio ativo.

3.1.12. O RPBR na íntegra pode ser submetido em inglês ou espanhol, e o sumário executivo em português?

Conforme a IN nº 63/2020, o sumário executivo deve ser apresentado, na língua portuguesa, compilando as informações mais relevantes do RPBR, que deve seguir modelo disponibilizado no Portal da Anvisa. As informações dos itens “Análise integrada de Benefício-Risco para indicações aprovadas” e “Conclusões e ações” do RPBR também devem ser em português, assim como os documentos adicionais a serem submetidos junto do RPBR, os quais estão descritos no check list do assunto de peticionamento.

3.1.13. O período de cobertura do RPBR será definido e publicado pela ANVISA na lista de IFAs?

O período de cobertura do RPBR conterà os dados desde o último relatório apresentado, respeitando a periodicidade de apresentação, conforme disponibilização no Portal da Anvisa.

3.1.14. Sobre o RPF e o Relatório Benefício Risco, parecem-me semelhantes. As datas de submissão são diferentes, poderia citar diferenças maiores em seu conteúdo?

Para maiores informações acerca do Relatório Periódico de Farmacovigilância, consultar as RDC nº 04/2009 e IN nº 14/2009, as quais foram revogadas quando a RDC nº 406/2020 e a IN nº 63/2020 entraram em vigor. Para entender melhor a respeito do RPBR, consultar a RDC nº 406/2020 e a IN nº 63/2020, assim como o Guia E2C do ICH.

3.1.15. Ainda é possível submeter relatórios formato PSUR ou somente o formato PBRER será aceito pela ANVISA?

Os RPBR submetidos à Anvisa devem seguir o modelo constante da versão atualizada do Guia E2C do *International Conference on Harmonization (ICH)* - Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER).

3.1.16. Para medicamentos já registrados e cujos prazos de submissão do RPBR estejam descasados dos globais, a partir da vigência das novas normativas, pode-se considerar como imediata a alteração do prazo de apresentação para os termos descritos na Seção III da IN 63/2020?

Sim.

3.1.17. Todos os clones devem ser incluídos no RPBR da empresa, tanto os que ela é detentora de registro clone, quanto os que ela é detentora do matriz?

De acordo com o art. 11 da IN nº 63/2020, “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 DRM envolvidos.”. Dessa forma, a empresa deve incluir todos os medicamentos clones no RPBR a ser peticionado, independentemente se é detentora do registro do medicamento matriz ou clone.

3.1.18. Com a nova normativa, o Relatório Periódico de Farmacovigilância agora Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) mudou o formato, e alguns tópicos foram abolidos do antigo RPF, como por exemplo o item 2.6 do Guia do RPF, “Apresentação/Descrição de Histórico de Casos Individuais”. Gostaríamos de saber se o item 11.4 “Descrição das Reações Graves Não Listadas Notificadas no Período de Cobertura” do Formulário de Entrega do Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) pode ser respondido pelo sumário de tabulação cumulativa de eventos adversos sérios e não sérios? Adicionalmente, gostaríamos de saber se o Formulário será atualizado?

Com a vigência da RDC nº 406/2020, encontra-se disponível novo formulário referente ao Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco.

3.2. PLANO DE GERENCIAMENTO DE RISCO (PGR)

3.2.1. A respeito do Plano de Gerenciamento de Risco e casos de especial atenção em casos de alterações significativas de registro que impactem a segurança do produto e sua interface com a RDC 73/2016, como podemos entender o prazo de

apresentação do Plano de Gerenciamento de Risco e sua forma de peticionamento?

O prazo é de forma simultânea à alteração pós-registro que impactem a segurança do produto. O peticionamento é por meio do código específico de apresentação de Plano de Gerenciamento de Risco.

3.2.2. O Plano de Gerenciamento de Risco, estabelecido pela RDC nº 406/2020, veio substituir os antigos Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco estabelecidos pela RDC 04/2009?

O Plano de Gerenciamento de Risco, conforme a RDC nº 406/2020, descreve as ações de rotina de Farmacovigilância, bem como contempla as ações adicionais propostas, para a minimização de riscos de cada medicamento, no que couber. Já quando houver Riscos Identificados importantes, Riscos Potenciais importantes ou informações críticas que mereçam ações adicionais, com vistas à minimização dos riscos em questão, ou ainda, quando solicitado pela autoridade sanitária, deve ser elaborado Plano de Minimização de Risco, a ser peticionado à Anvisa como parte do Plano de Gerenciamento de Risco, no momento do registro, ou a qualquer tempo, nos casos em que o medicamento já tenha sido comercializado. Estas documentações devem ser apresentadas em substituição ao Plano de Farmacovigilância e ao antigo Plano de Minimização de Risco, anteriormente regidos pelas RDC nº 04/2009 e IN nº 14/2009.

3.2.3. Qual a orientação para que as empresas se adequem, ou seja, as empresas devem migrar de Plano de Farmacovigilância para Plano de Gerenciamento de Riscos até o prazo de vigência da norma?

A RDC nº 04/2009 foi inteiramente revogada pela RDC nº 406/2020. Portanto, com a vigência da RDC nº 406/2020, as suas determinações quanto ao Plano de Gerenciamento de Risco deverão ser cumpridas, em detrimento ao estabelecido quanto ao Plano de Farmacovigilância pela norma RDC nº 04/2009 revogada.

3.2.4. Para registro de moléculas que não tem Plano de Gerenciamento de Riscos por serem, por exemplo, produtos maduros, a ANVISA vai aceitar uma carta de justificativa?

Os DRM devem elaborar Plano de Gerenciamento de Risco, a ser apresentado por ocasião do registro nas situações previstas nos marcos regulatórios vigentes.

3.2.5. O Art. 44 da RDC nº 406/2020 estabelece as informações mínimas que devem conter no Plano de Gerenciamento de Risco do medicamento. Entretanto, o item

VIII (“descrição das ações de segurança adotadas pelo Detentor de Registro do Medicamento, decorrentes de medidas regulatórias tomadas por autoridades sanitárias estrangeiras, quando aplicável”) já é uma seção coberta por RPBR. Com base neste contexto, adicionado ao fato de não constar esse item no ICH E2E, seria possível incluirmos algum comentário geral informando que tais informações serão fornecidas no RPBR?

O Plano de Gerenciamento de Risco deve ser elaborado especificamente por medicamento e deve conter, no mínimo, as informações descritas no art. 44 da RDC nº 406/2020.

3.2.6. Vai ser publicado um guia para elaboração do Plano de Gerenciamento de Risco?

Não há previsão para elaboração deste tipo de guia.

3.2.7. Os planos de gerenciamento de riscos poderão ser enviados em inglês?

Os Planos de Gerenciamento de Risco podem ser apresentadas no idioma inglês. Ressaltam-se que, os documentos adicionais a serem submetidos junto do PGR, os quais estão descritos no check list dos assuntos de petição, devem ser em português.

3.2.8. Para medicamentos similares e genéricos deve ser feito o plano de gerenciamento de risco? Ou o plano só é necessário para medicamentos novos e de referência?

De acordo com o Art. 42 da RDC nº 406/2020, os Detentores De Registro de Medicamento devem elaborar Plano de Gerenciamento de Risco a ser apresentado por ocasião do registro nas situações previstas nos marcos regulatórios vigentes. Portanto, deve ser verificado nas legislações vigentes de registro de medicamentos genéricos e similares a necessidade de apresentação do referido Plano no momento do registro.

3.2.9. A partir da vigência da RDC nº 406/2020, que ações as empresas deverão adotar em relação ao Plano de Gerenciamento de Riscos para os produtos já registrados e que atendiam anteriormente à RDC 04/2009? Além de ser necessário a elaboração deste Plano (PGR), conforme a nova resolução, será necessário submetê-lo?

As empresas devem seguir o disposto na RDC nº 406/2020. Se houver alguma alteração de segurança, o Plano de Gerenciamento de Risco deve ser atualizado e submetido à Anvisa, conforme o art. 45 e parágrafo único.

3.2.10. Quais informações serão consideradas críticas faltantes?

As informações críticas faltantes são lacunas críticas no conhecimento sobre um medicamento, relacionadas a questões específicas de segurança ou a determinadas populações que fazem uso do produto.

3.3. PLANO DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO (PMR)

3.3.1. Conforme o Art 46, §1º, RDC nº 406/2020, o Detentor de Registro de Medicamento deve justificar o método proposto para a execução de seu Plano de Minimização de Risco e prever a avaliação da efetividade das ações propostas para minimizar os riscos do medicamento em questão. Dúvida: Esta justificativa deverá estar no documento ou deverá ser mantida localmente pela empresa?

A justificativa deverá constar no Plano de Minimização de Risco.

3.3.2. Quais documentos adicionais devem acompanhar a submissão dos RMPs? A folha de rosto e o formulário que acompanham o PMR atualmente ainda serão requeridos?

Os documentos do check list já se encontram disponíveis para os códigos de assunto específicos referentes ao Plano de Gerenciamento de Risco/ Plano de Minimização de Risco.

3.4. DOCUMENTO DE REFERÊNCIA SOBRE SEGURANÇA DO MEDICAMENTO (DRSM)

3.4.1. O DRSM continua podendo ser a bula?

Sim. Outras opções, além do *Company Core Data Sheet* (CCDS) ou *Company Core Safety Information* (CCSI), também podem ser utilizados como referência de informação sobre segurança, desde que o Detentor de Registro de Medicamento especifique claramente que documento é este e que tais documentos cumpram com os requisitos da IN nº 63/2020.

3.5. PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)

3.5.1. O art 24 da RDC nº 406/2020 estabelece: “Os DRM devem possuir e seguir POP ou qualquer outro tipo de documento que balize as atividades relacionadas

à Farmacovigilância”. Quais informações se espera encontrar nos documentos referentes aos incisos:

XII - interação entre questões de segurança e desvios da qualidade;

XIV - gerenciamento de informações de segurança urgentes ?

Nestas seções espera-se que sejam inseridas as seguintes informações:

XII - interação entre questões de segurança e desvios da qualidade: como são tratadas as questões referentes a desvios de qualidade e a segurança do produto, os procedimentos envolvidos e a interface com a farmacovigilância.

XIV - gerenciamento de informações de segurança urgentes: procedimento de como são gerenciadas as informações urgentes de segurança na empresa, quem responde, tempo de resposta, departamentos envolvidos.

3.6. SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA

3.6.1. O Sistema de Farmacovigilância do DRM vinculado a um grupo estrangeiro pode fazer uso de documentos da qualidade pertencentes à matriz?

Sim. O Sistema de Farmacovigilância dos DRM deve localizar-se em território nacional, sendo permitido que elementos, processos e procedimentos da matriz sejam utilizados, desde que estes sejam devidamente incorporados ao Sistema de Farmacovigilância da empresa localizada em território nacional.

3.6.2. Considerando um medicamento fabricado por uma empresa matriz localizada em território estrangeiro, as investigações dos eventos adversos podem ser conduzidas pela matriz, no exterior?

Os DRM devem garantir a existência de um Sistema de Farmacovigilância localizado em território nacional, contudo, é permitido que elementos e processos do Sistema de Farmacovigilância sejam desenvolvidos em outros países, desde que não haja comprometimento da capacidade operativa de monitoramento e identificação de problemas relacionados a seus produtos, ocorridos em território nacional.

3.6.3. Na Subseção V, o banco de dados deve ser um software de Farmacovigilância ou o DRM poderá adotar outras ferramentas como planilha em Excel, caso seu número de notificações seja baixo em um momento de atuação inicial como DRM no Brasil?

O Detentor de Registro de Medicamento pode adotar o banco de dados que achar mais adequado às atividades, entretanto, segundo o art. 25 da RDC nº 406/2020, o banco de

dados deve possibilitar o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às Notificações de Eventos Adversos recebidas. Estas notificações devem ser rastreáveis e mantidas em meio sistemático e seguro sob responsabilidade do Detentor de Registro de Medicamento por, no mínimo, 20 (vinte) anos.

3.6.4. Do que se trata o Sistema de Farmacovigilância? É um documento a ser compartilhado com a autoridade sanitária?

Todo Detentor de Registro de Medicamento deve dispor de documento com descrição detalhada de seu Sistema de Farmacovigilância, contendo informações quanto à sua estrutura, interfaces, processos de trabalho, responsabilidades e atividades relacionadas ao gerenciamento de risco. Todavia, o Sistema de Farmacovigilância é mais do que um simples documento. O Sistema de Farmacovigilância é o sistema adotado pelos DRM, para o cumprimento de suas responsabilidades, atividades e ações legalmente estabelecidas, relativamente à Farmacovigilância, e concebido para monitorar a segurança de medicamentos registrados, bem como detectar qualquer modificação na Relação Benefício-Risco desses produtos. Como qualquer outro sistema, caracteriza-se por sua estrutura, suas atividades, ações e resultados.

3.7. NOTIFICAÇÕES DE EVENTOS ADVERSOS

3.7.1. Em relação ao Art. 32, RDC nº 406/2020, item II - identificação do paciente (nome ou iniciais; ou gênero; ou idade ou data de nascimento), gostaríamos de esclarecer se somente será válido o caso quando tivermos ao menos uma informação do paciente e, que seriam casos incompletos aqueles que trazem apenas - ex: um paciente apresentou evento x com a droga y (sem informações adicionais sobre o paciente).

A notificação somente será considerada válida e reportável quando englobar ao menos UMA identificação do paciente (nome ou iniciais; ou gênero; ou idade ou data de nascimento), além dos demais dados mínimos exigidos no art. 32 da RDC nº406/2020. Entretanto, os DRM devem se esforçar para buscar informações adicionais para complementar as notificações de eventos adversos de modo a torna-las válidas e reportáveis, em especial se o relato envolver eventos adversos graves.

3.7.2. A respeito da notificação dos eventos adversos graves (esperados e inesperados), relatados de forma espontânea ou solicitada. Os relatos solicitados abrangem somente os casos relacionados?

Não. Para a notificação dos eventos adversos não é preciso ter certeza da relação entre medicamento suspeito e evento adverso.

3.7.3. Como ainda não é de conhecimento das empresas o guia para auxiliar a configuração do arquivo XML E2B, não é possível uma extensão do prazo de 90 dias?

Não. A entrada em vigência em 90 dias é para todos os dispositivos da RDC nº 406/2020. As Instruções de Configuração do Arquivo XML E2B estão em validação e serão disponibilizadas no Portal da Anvisa e conterão as especificações técnicas para o arquivo XML ICH E2B (R2 e R3).

3.7.4. O sistema VigiMed está apto (conforme os testes-piloto) para receber automaticamente as transmissões dos relatos de farmacovigilância em .xml conforme E2B? Caso negativo, há perspectiva de implementação até a vigência da RDC nº 406/2020?

O VigiMed Empresas (*eReporting Industry*), desenvolvido por *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) com a colaboração da Farmacovigilância da Anvisa e de outros Centros Nacionais, dedicado ao recebimento de notificações de segurança de casos individuais dos DRM, está apto a receber as notificações por meio da Entrada Manual por Formulário no padrão ICH E2B ou da importação de arquivos XML ICH E2B gerados pelos DRM a partir dos seus próprios sistemas informatizados de Farmacovigilância.

Neste momento, não há perspectiva para o sistema VigiMed receber automaticamente (via *gateway*) as transmissões das notificações de eventos adversos em arquivos formato XML.

3.7.5. Pelo novo texto da RDC nº 406/2020, deverão ser notificados à Anvisa todos os EAG (esperados e inesperados), além dos casos “Os casos de Inefetividade Terapêutica que representem risco à vida segundo avaliação do próprio Detentor de Registro de Medicamento, bem como todos aqueles relacionados a vacinas e contraceptivos, devem ser notificados no prazo estabelecido no caput deste artigo.” Gostaria do esclarecimento se para "vacina e contraceptivos" devem ser notificados os casos de ineficácia relacionados à vacina e contraceptivos ou todos os casos relacionados a vacina e contraceptivos independente se associados à ineficácia devem ser notificados. Além disso, gostaria de confirmar se todos os relatos de ineficácia com vacinas e contraceptivos devem ser notificados, mesmo que classificados como não graves.

Devem ser notificados no prazo estabelecido no caput do art. 30 da RDC nº 406/2020 todos os casos de inefetividade terapêutica relacionados a vacinas e contraceptivos.

3.7.6. Poderiam detalhar um pouco como será o envio de notificações de eventos adversos através de arquivos em formato XML no sistema VigiMed?

As Instruções de Configuração do Arquivo XML E2B serão disponibilizadas no Portal da Anvisa e conterão as especificações técnicas para o arquivo XML ICH E2B (R2 e R3). Após concessão de acesso ao sistema, a empresa deverá gerar o arquivo XML em seu sistema e importar na interface do VigiMed Empresas (*eReporting Industry*) por meio do browser disponível para tal. Será possível checar se a submissão teve sucesso, bem como baixar o Acklog (mensagem de recebimento ou de falha), que segue os padrões do Guia ICH E2B (R3) para checar se o arquivo foi validado e aceito pelo sistema ou se apresenta erro ou incompatibilidade que demandará ajuste pela empresa.

3.7.7. Quais as informações adicionais deverão ser consideradas para realização de seguimento? As que julgamos necessárias para avaliação de causalidade?

As informações adicionais a serem consideradas para o seguimento são as clinicamente relevantes e necessárias para possibilitar uma avaliação completa do evento adverso e sua relação com os medicamentos suspeitos. Em especial quanto aos eventos adversos graves, é importante realizar o seguimento e reportar novas informações até que o desfecho tenha sido concretizado ou que a condição tenha estabilizado (Guia ICH E2D).

3.7.8. O que é considerado como identificação do notificador?

A identificação do notificador, citada no art. 32 da RDC nº 406/2020, contempla ao menos uma informação a respeito da pessoa (Exemplos: nome, telefone, endereço, país ou qualificação) (Guia ICH E2B).

3.7.9. Casos concluídos como hipersensibilidade aos componentes da fórmula devem ser notificados?

Os eventos adversos que devem ser reportados à Anvisa no prazo estabelecido no art. 30 da RDC nº 406/2020 são os que se enquadram nos critérios descritos no artigo supracitado – incluindo-se reações de hipersensibilidade aos componentes da fórmula (tanto aos insumos farmacêuticos ativos, quanto aos excipientes).

3.7.10. Qual será o formato XML utilizado (R2 ou R3)?

O sistema VigiMed é compatível com o recebimento de arquivos em formato XML ICH E2B nas versões R2 e R3. Quando R2, o sistema fará a conversão para a versão R3

automaticamente. Desta forma, será possível realizar a validação de E2B (R2 e R3), dar tratativa de seguimento, alteração ou anulação e ver e baixar o Acklog (mensagem de recebimento ou de falha), mas apenas no formato E2B (R3).

3.7.11. Sobre os eventos adversos a serem notificados. Necessariamente deve-se considerar o conceito de dano para qualquer deles? Ou seja, o evento a ser notificado, independente de qual, será EA somente se houver dano?

Conforme descrito no art. 30 da RDC nº 406/2020, “os Detentores de Registro de Medicamento devem notificar por meio do sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa, todos os Eventos Adversos Graves (esperados e inesperados), relatados de forma espontânea ou solicitada, ocorridos em território nacional, no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos, contados da data de recebimento da informação relacionada à ocorrência”. Entende-se por evento adverso grave/reação adversa grave: qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo.

3.7.12. Qual é o prazo para enviar Notificação Evento Não Grave?

Não há prazo para reporte à Anvisa, por meio de sistema eletrônico disponibilizado pela Anvisa, de notificações de eventos adversos não graves a medicamentos. Entretanto, ressalta-se que, conforme art. 31 da RDC nº 406/2020, as notificações não contempladas no art. 30 devem estar contempladas no Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, incluindo-se casos de literatura.

3.7.13. Os eventos graves que resultem em óbito também devem seguir o prazo de 15 dias corridos para sua notificação?

A definição de eventos adversos graves, conforme art. 2º da RDC nº 406/2020, engloba “qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo”. Portanto, os eventos adversos que resultem em óbito devem ser reportados à Anvisa no prazo estabelecido no art. 30 da RDC nº 406/2020, conforme critérios descritos no artigo supracitado. Entretanto, frise-se que as situações de urgência relacionadas à utilização de seus produtos que afetem a segurança do paciente devem ser informadas à Anvisa em até 72 (setenta e duas) horas, conforme determinação do art. 34, §1º, da RDC nº 406/2020.

3.7.14. Quando e de que forma serão disponibilizados usuário e senha para as empresas farmacêuticas notificarem no VigiMed?

Todas as empresas serão cadastradas, especificando qual interface irão usar: entrada manual ou importação de XML. Por meio do Edital de Chamamento nº 13, de 5 de novembro de 2020, publicado no DOU em 09/11/2020, serão coletadas as informações que darão suporte ao cadastro, bem como ao planejamento do processo de concessão de acessos que se dará gradativamente, seguindo o número de acessos liberados por UMC mensalmente. O acesso será por usuário, que será cadastrado no sistema vinculado à sua empresa. Inicialmente as empresas terão direito a dois usuários, seguindo as orientações de UMC.

Não será possível conceder acesso a todas as empresas de uma só vez ao VigiMed Empresas, mas todas as empresas serão cadastradas, seguindo as coordenadas da UMC e planejamento a ser divulgado no Portal da Anvisa, na página do VigiMed. E, para aquelas que farão importação de XML, será instituído procedimento para validação de arquivos em ambiente de testes antes de iniciar a transmissão em produção.

Enquanto o acesso ao VigiMed Empresas não é concedido, as empresas sem cadastros, para cumprimento da RDC nº 406/2020, deverão utilizar o Notivisa, que é o sistema para a notificação de eventos adversos atualmente disponibilizado pela Anvisa e que está gradativamente sendo substituído pelo VigiMed.

3.7.15. Caso a empresa possa enviar os relatos via arquivo XML, como ela deve proceder para testar esse formato com a ANVISA?

Os testes no sistema VigiMed para envio/recebimento de relatos de eventos adversos a medicamentos por arquivos no formato XML têm sido executados antes de a ferramenta estar disponível formalmente às empresas no geral. No momento oportuno serão divulgadas mais informações a respeito deste procedimento.

3.7.16. O arquivo XML será enviado por e-mail ou será feito o upload no sistema?

O envio de notificações por arquivos no formato XML no VigiMed Empresas será realizado por meio de upload manual. Após concessão de acesso ao sistema, a empresa deverá gerar o arquivo XML em seu sistema e importar na interface do VigiMed Empresas (*eReporting Industry*) por meio do browser disponível para tal. Será possível checar se a submissão teve sucesso, bem como baixar o Acklog (mensagem de recebimento ou de falha), que segue os padrões do Guia ICH E2B (R3) para checar se

o arquivo foi validado e aceito pelo sistema ou se apresenta erro ou incompatibilidade que demandará ajuste pela empresa.

3.7.17. Há algum plano de contingência para as situações em que o VigiMed estiver fora do ar, como envio por e-mail ou outra via?

Sim. Quando houver necessidade da aplicação deste plano de contingência, as informações serão divulgadas em tempo hábil no Portal da Anvisa, para que as empresas continuem atendendo a RDC nº 406/2020.

3.7.18. Nas notificações de eventos adversos, Narrativa e event as reported precisam ser preenchidos em português?

O que precisará estar em português, obrigatoriamente, na versão R3, será o Resumo do caso e comentário do notificador e do remetente (*Case Summary and Reporter's Comments*, elemento de dado H.5.r.1a, do guia ICH E2B R3). Para o R2 será necessário colocar a narrativa em português após o texto em inglês.

H.5.r.1a	Case Summary and Reporter's Comments Text	Narrativa do caso, comentários do notificador e comentários do remetente	Português
H.5.r.1b	Case Summary and Reporter's Comments Language	Especificar o idioma em que o campo H.5.r.1a se encontra.	Usar código ISO de 3 letras - International Standard, Codes for the representation of names of languages – Part 2

3.7.19. “Art. 26. A transferência de informações para o SNVS deve observar o disposto nesta Resolução e em legislação específica.” Quais requisitos o sistema da empresa deve ter para conseguir comunicar com o sistema do SNVS?

É importante pontuar que a Anvisa faz parte do SNVS e, portanto, conforme art. 26 da RDC nº 406/2020, é necessário que as notificações sejam enviadas para o VigiMed Empresas, ou Notivisa, enquanto o acesso ao novo sistema não é concedido.

3.8. TERCEIRIZAÇÃO DE ATIVIDADES DE FARMACOVIGILÂNCIA

3.8.1. No que se refere à RDC nº 406/2020, que dispõe sobre as Boas Práticas em Farmacovigilância em seu artigo 10 prevê a possibilidade de terceirização de quaisquer atividades em farmacovigilância e em seu parágrafo 7 fala sobre a possibilidade de inspeção em Farmacovigilância do SNVS nas instalações do terceiro. Neste sentido, questionamos se há algum requerimento mínimo estrutural ou de autorizações sanitárias que o terceiro deva cumprir.

Informa-se que o terceirizado deve cumprir com o regulamento das Boas Práticas de Farmacovigilância. Deve haver um contrato entre as partes, descrevendo de forma clara por quais atividades o terceiro será responsável, sendo que o terceiro poderá ser inspecionado para a verificação do cumprimento da regulamentação (de acordo com a responsabilidade que terá nas atividades de Farmacovigilância).

3.9. RESPONSÁVEL PELA FARMACOVIGILÂNCIA (RFV)

3.9.1. O RFV deve ter experiência e capacitação técnica a exercer adequadamente a função. Certamente a exigência de ser um funcionário da empresa, em tempo integral comprometerá a qualidade e a formação necessária. Esta exigência poderia ser revista?

Não há previsão de alterar as determinações da RDC nº 406/2020. Ressalta-se que, conforme o art. 16 da RDC nº 406/2020, o RFV deve estar disponível em tempo integral, possuir graduação na área de saúde, ter experiência e conhecimentos comprovados em Farmacovigilância, e desempenhar suas atividades em território nacional.

3.9.2. Em relação a RDC nº 406/2020, no artigo 10, parágrafo 1o, o RFV e seu substituto não poderão ser terceirizados. O prazo para esta adequação será de 90 dias também e existe alguma possibilidade desta responsabilidade ser terceirizada mediante justificativa?

A RDC nº 406/2020, na sua íntegra, entrou em vigor em 90 dias após a data de sua publicação e todas as suas determinações devem ser cumpridas.

3.9.3. Com relação à requisição do RFV ter "experiência em FMV comprovada", um profissional com 1 ano de experiência na área já atende este requisito?

O tempo mínimo para comprovação de experiência deve estar no Programa de Treinamento do Detentor de Registro de Medicamento.

3.9.4. "Art. 16. O RFV deve estar disponível em tempo integral" e "Art. 19. Não deve haver sobreposições não justificáveis" significam ter dedicação exclusiva e não acumular cargos/funções? Quando se determina "tempo integral", este responsável pode assumir outras áreas (como Regulatórios ou Qualidade por exemplo)?

O RFV pode acumular outros cargos/funções desde que se mantenha disponível em tempo integral para exercer suas funções como RFV, atendendo a todos os critérios estabelecidos pela RDC nº 406/2020.

3.9.5. O RFV ou seu substituto podem ser de outro país? Há alguma consideração ao respeito as qualificações no Brasil?

O RFV deve residir em território brasileiro e estar disponível sempre que for acionado, devendo desempenhar suas atividades em território nacional. Ressalta-se que todas as determinações da RDC quanto ao RFV devem ser aplicadas ao RFV substituto. O RFV deve possuir graduação na área de saúde, assim como experiência e conhecimentos comprovados em Farmacovigilância, de acordo com o Programa de Treinamento do Detentor de Registro de Medicamento.

3.9.6. O responsável pela farmacovigilância ou seu substituto pode ser uma pessoa jurídica contratada? Ou precisa necessariamente ser funcionário da empresa/ do DRM?

O RFV deve ser uma pessoa física contratada/registrada na empresa/DRM, não podendo ser terceirizado. Ressalta-se que todas as determinações da RDC nº 406/2020 quanto ao RFV devem ser aplicadas ao RFV substituto.

3.9.7. O RFV e o substituto, ambos devem ter CRF válido? Ou apenas RFV?

Os regulamentos (RDC nº 406/2020 e IN nº 63/2020) não tratam sobre esta questão.

3.9.8. Por qual meio devem ser enviados os dados atualizados do RFV e do seu substituto (nome, formação e substituto)? Qual procedimento e momento do envio dos dados atualizados do RFV e do seu substituto (nome, formação e telefone) ao SNVS?

Os DRM devem responder ao Edital de Chamamento nº 13, de 5 de novembro de 2020, publicado no DOU em 09/11/2020, através do qual serão descritos os dados do RFV

titular e substituto. No que se refere às futuras atualizações cadastrais do RFV e seu substituto perante à Anvisa, as informações podem ser encaminhadas ao e-mail farmacovigilancia@anvisa.gov.br. É importante, também, verificar a necessidade de atualização junto à Vigilância Sanitária de seu Estado.

3.9.9. No Art 5º do capítulo II é citado que além do responsável pela farmacovigilância (RFV), deve ser também designado um substituto e ambos devem ter suas informações enviadas ao SNVS. Na subseção II, da seção II, que trata do pessoal do setor de farmacovigilância é informado no Art. 18 que o número de funcionários qualificados para atuação no setor deve ser compatível com as atividades da farmacovigilância. E ainda no Art. 19 desta mesma seção é informado que não deve haver sobreposições não justificáveis, nas responsabilidades dos envolvidos no sistema de farmacovigilância do detentor de registro de medicamento.

O substituto designado pode ser o Responsável técnico da empresa?

O responsável técnico pode ser designado como substituto do RFV, desde que atenda aos critérios estabelecidos pela RDC nº 406/2020.

3.9.10. De acordo com o artigo 16 da RDC nº 406/2020; a disponibilidade em tempo integral do RFV está relacionado ao horário de funcionamento da empresa ou ao horário comercial integral? Exemplo: se a empresa funciona somente 4 horas/dia, a disponibilidade em tempo integral do RFV seria 4h/dia?

Conforme consta na RDC nº 406/2020, o RFV deve estar disponível em tempo integral, ou seja, 24h.

3.9.11. Qual a capacitação (qualificação, treinamento e experiência em farmacovigilância) que esses profissionais, RFV e Substituto, necessitam?

O RFV e seu substituto devem ter experiência e conhecimento em Farmacovigilância, sendo que estas capacitações devem estar no Programa de Treinamento da empresa.

3.9.12. O substituto precisa estar na empresa sempre ou só nas férias/ausências do responsável (RFV)?

O substituto deve estar a par de todas as atividades de farmacovigilância da empresa, portanto, é de se esperar que na eventual ausência do RFV o substituto saiba responder pelas questões de segurança.

3.10. DATA DE NASCIMENTO INTERNACIONAL

3.10.1. Qual o prazo para o lançamento da data internacional? Qual fonte confiável para conseguir a data de registro internacional?

Cada medicamento possui sua Data de Nascimento Internacional, que será disponibilizada no Portal da Anvisa no momento oportuno.

3.11. CATEGORIAS REGULADAS DE MEDICAMENTOS

3.11.1. DRM envolve apenas medicamentos sob registro ou os notificados também? Para medicamentos notificados de baixo risco, de uso tópico, todos os tópicos da RDC devem ser respeitados?

Inicialmente, ressalta-se que o termo DRM, nos termos da RDC nº 406/2020 e da IN nº 63/2020, abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa. Portanto, todos os responsáveis por **todas as categorias** de medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa, sejam registrados, notificados, entre outros, devem cumprir todas as determinações de farmacovigilância estabelecidas na RDC nº 406/2020 e na IN nº 63/2020.

3.11.2. É preciso submeter o RPBR em caso de medicamentos homeopáticos? Se sim, a lista que será disponibilizada com a periodicidade de submissão apresentará os mesmos?

Inicialmente, ressalta-se que o termo DRM, nos termos da RDC nº 406/2020 e da IN nº 63/2020, abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa. Portanto, todos os responsáveis pelos medicamentos homeopáticos de uso humano regulados pela Anvisa devem cumprir todas as determinações de farmacovigilância estabelecidas na RDC nº 406/2020 e na IN nº 63/2020. A apresentação de Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco dos medicamentos deverá seguir os prazos informados no Portal da Anvisa, de acordo com o insumo ativo envolvido.

3.12. LABORATÓRIOS OFICIAIS

3.12.1. Foram pensadas ou discutidas ações diferentes, individuais ou conjuntas com o SNVS para laboratórios oficiais?

A RDC nº 406/2020 e a IN nº 63/2020 são aplicáveis a todos os DRM de uso humano no Brasil. Foram abertas Consultas Públicas para construção das normativas no momento oportuno, onde todos tiveram a oportunidade de contribuir.

3.13. COMUNICAÇÃO COM ANVISA

3.13.1. O que é esperado de comunicação em até 72 horas, de acordo com o "Art. 34. Devem ser comunicadas à Anvisa quaisquer informações relevantes relacionadas à segurança de medicamentos. § 1º As situações de urgência relacionadas à utilização de seus produtos que afetem a segurança do paciente devem ser informadas à Anvisa em até 72 (setenta e duas) horas." Qualquer comunicação de segurança, como atualização de informações de segurança nas bulas, sinais sendo identificados por outras autoridades regulatórias ou pela própria empresa ou somente alertas de segurança emitidos publicamente por agências regulatórias internacionais? O que especificamente as empresas precisam monitorar e notificar neste prazo? Qual e a definição de "informações relevantes relacionadas à segurança de medicamentos" ?

O Detentor de Registro de Medicamento deve manter rotina de avaliação da Relação Benefício-Risco de seus produtos. As situações de urgência a serem informadas à Anvisa em até 72 horas são as altamente relevantes ao risco e à segurança do produto, independente da fonte da informação.

3.13.2. Como é esperado que seja realizado a solicitação de dilação de prazo? Por fale conosco? Por e-mail? Artigo 4º § 2º Caso o Detentor de Registro de Medicamento não possa apresentar a informação de que trata o caput deste artigo dentro do prazo estipulado pela autoridade sanitária, pedido de dilação de prazo deverá ser apresentado, acompanhado de justificativa.

Os DRM podem estabelecer comunicações com a Anvisa através dos canais de comunicação formais já estabelecidos, como, por exemplo, o e-mail institucional da Gerência de Farmacovigilância (farmacovigilancia@anvisa.gov.br), o Fale Conosco ou o peticionamento de Informações de Farmacovigilância.

4. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Instrução Normativa – IN nº 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº4, de 10.02.2009. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 28 de outubro de 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Instrução Normativa – IN nº 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. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 de julho de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Edital de Chamamento nº 13, de 5 de novembro de 2020. Edital de Chamamento para recolher informações relacionadas aos novos marcos regulatórios em Farmacovigilância dos Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, conforme Anexo. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 9 de novembro de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução – RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 de fevereiro de 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução – RDC nº 25, de 16 de junho de 2011. Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 de junho de 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução – RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 de julho de 2020.

International Conference on Harmonization – ICH. Efficacy Guidelines. Disponível em: <<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>>. Acesso em: 02/10/2020.

5. HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1.0	19/11/2020	Emissão inicial