

Nova Estratégia de RPBR



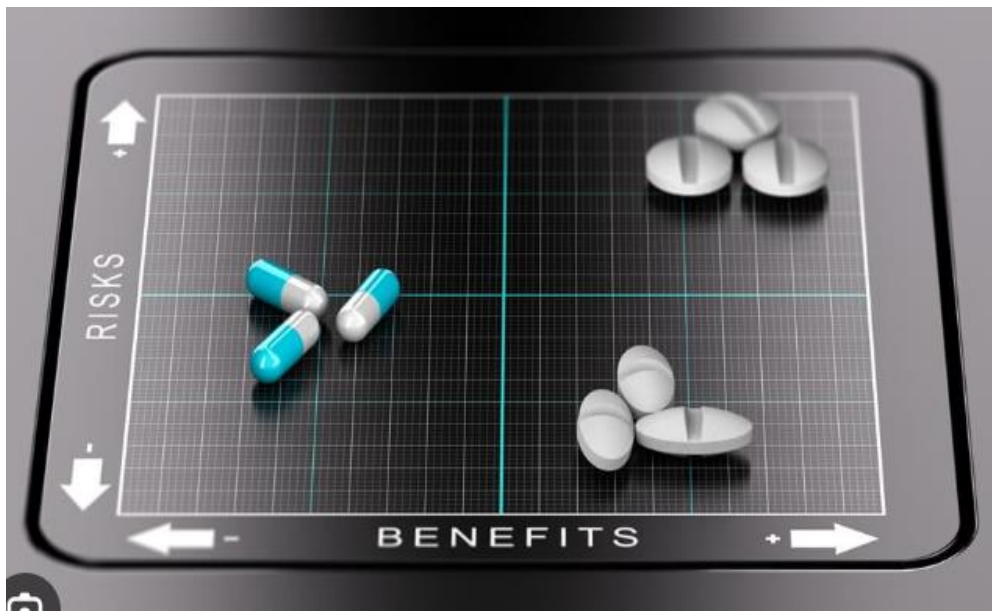
(Relatório Periódico de Avaliação
Benefício Risco)



02/04/2025



Definição



Os Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco são documentos elaborados pelos Detentores de Registro de Medicamento (DRM) para rever e avaliar o perfil de segurança de seus produtos, em momentos definidos após a publicação de seu registro.

Têm a finalidade de apresentar uma análise abrangente e crítica da relação risco-benefício do produto, levando em consideração informações de segurança novas ou emergentes no contexto de informações cumulativas sobre riscos e benefícios.



Guia ICH E2C internalizado pela Anvisa: “Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)”

1.1 Background

When a new medicinal product is approved for marketing, demonstration of safety and efficacy are generally based on data from a limited number of patients, many studied under the controlled conditions of randomised trials. Often, higher risk subgroups and patients with concomitant illnesses that require use of other drugs are excluded from clinical trials, and long-term treatment data are limited. Moreover, patients in trials are closely monitored for evidence of adverse events. In clinical practice, monitoring is less intensive, a broader range of patients are treated (age, co-morbidities, drugs, genetic abnormalities), and events too rare to occur in clinical trials may be observed (e.g., severe liver injury). These factors underlie the need for continuing analysis of relevant safety, efficacy,¹ and effectiveness¹ information throughout the lifecycle of a medicinal product – promptly, as important findings occur – and periodically – to allow an overall assessment of the accumulating data. Although the majority of new information will be safety-related, new information about effectiveness, limitations of use, alternative treatments, and many other aspects of the drug’s place in therapy may be pertinent to its benefit-risk assessment.

Esses fatores fundamentam a necessidade de uma análise contínua das informações relevantes sobre segurança, eficácia e efetividade² durante todo o ciclo de vida de um medicamento - imediatamente, à medida que ocorrem descobertas importantes - e periodicamente - para permitir uma avaliação geral dos dados acumulados. Embora a maioria das novas informações esteja relacionada à segurança, novas informações sobre eficácia, limitações de uso, tratamentos alternativos e muitos outros aspectos do lugar do medicamento na terapia podem ser pertinentes à sua avaliação de benefício-risco.



Guia ICH E2C internalizado pela Anvisa: “Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)”

- Sugere que as agências se baseiem na data de nascimento internacional do medicamento (IBD) para determinar a data de fechamento dos dados (DLP) para a inclusão destes no RPBR dentro de um intervalo definido
- Os RPBRs podem ser submetidos semestralmente nos primeiros 2 anos de registro de produtos novos.
- Para os RPBRs apresentados de forma rotineira/regular, os relatórios devem basear-se em dados cumulativos, com conjuntos de dados de intervalo de 6 meses, ou múltiplos destes.
- O uso de uma única data de nascimento internacional e data de fechamento de dados harmonizados para cada produto é importante para reduzir a carga de trabalho envolvida na preparação dos RPBRs e respeitar o propósito original do RPBR, que é preparar um único resumo mundial sobre um produto que possa ser submetido a diferentes autoridades reguladoras.



Evolução do Marco Legal

- **RDC nº 136/2003**, que dispõe sobre o registro de medicamento novo. Determinava a apresentação pela indústria detentora do registro dos dados de farmacovigilância por meio do *Periodic Safety Update Report/International* (PSUR). (REVOGADA)
- **RDC nº 04/2009**, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano (quando eram denominados Relatórios Periódicos de Farmacovigilância). (REVOGADA).
- **RDC nº 406/2020**, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano (DRM), que estabelece que os detentores de registro de medicamento devem elaborar Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) para rever e avaliar o perfil de segurança de seus produtos. (VIGENTE)
- **IN nº 63/2020**, que Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano. (VIGENTE)



Obrigatoriedade da Avaliação da Relação Benefício-Risco pelas empresas

RDC 406/2020:

Art. 41. O Detentor de Registro de Medicamento deve manter rotina de avaliação da Relação Benefício-Risco de seus produtos.

Parágrafo único. Qualquer alteração no equilíbrio entre os benefícios e os riscos de seus produtos deve ser informada imediatamente à Anvisa, inclusive novos dados que possam existir provenientes de estudos pós-registro, indicando a ocorrência de Sinais ou mudanças na Relação Benefício-Risco dos medicamentos.



RDC 406, de 2020

Seção II

Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco

Art. 37. Os Detentores de Registro de Medicamento devem elaborar Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, **para rever e avaliar o perfil de segurança de seus produtos.**

Art. 38. Os Detentores de Registro de Medicamento devem incluir todas as Notificações de Eventos Adversos recebidas no Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, inclusive as não graves, ainda que o evento tenha ocorrido em outro país.

Parágrafo único. O Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco também deve contemplar uma avaliação sobre os casos de **Inefetividade Terapêutica** ocorridos no período, tanto aqueles abarcados pelo § 1º do art. 30, quanto os demais casos.

Art. 39. O formato e o conteúdo dos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício- Risco, bem como sua frequência de apresentação à Anvisa, devem seguir o disposto em normativo específico.

Parágrafo único. O Detentor de Registro de Medicamento deve apresentar todas as informações necessárias à avaliação minuciosa dos casos individuais, à identificação de Sinais e à identificação de uso *off label*.

Art. 40. Os Detentores de Registro de Medicamento devem manter cópia do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco arquivada, e apresentá-la à autoridade sanitária competente, sempre que solicitado.



IN 63, de 2020

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.

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.



Benchmarking Internacional (EMA)

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

Module VII – Periodic safety update report (Rev 1)

VII.B.3. Principles for the preparation of PSURs

Unless otherwise specified by competent authorities, the marketing authorisation holder shall prepare a single PSUR for all its medicinal products containing the same active substance with information covering all the authorised indications, route of administration, dosage forms and dosing regimens, irrespective of whether authorised under different names and through separate procedures. Where relevant, data relating to a particular indication, dosage form, route of administration or dosing regimen, shall be presented in a separate section of the PSUR and any safety concerns shall be addressed accordingly [IR Art 34(6)]. There might be exceptional scenarios where the preparation of separate PSURs might be appropriate, for instance, in the event of different formulations for entirely different indications. In this case, agreement should be obtained from the relevant competent authorities preferably at the time of authorisation.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf



Benchmarking Internacional (Health Canada)

2.1 Preparing and Maintaining Annual Summary Reports

The MAH or a suitable contracted party ⁵ must ensure that all regulatory requirements of the Food and Drug Regulations, and/or the Natural Health Products Regulations are met. For further guidance with respect to drug post-market reporting requirement responsibilities of the MAH and the importer, refer to Health Canada's Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Guidelines (GUI-0102) (see Appendix 4).

The requirement to prepare ASRs begins on the date that the MAH first sells ⁶ the product in Canada.

The selected 12-month period for the ASR is specified by the MAH. It is the preference of Health Canada that ASRs be prepared with harmonized Data Lock Points (DLPs) based on the International Birth Date ⁷ (IBD) of the active substance. If the MAH is unable to identify the IBD, they should refer to the EU reference dates (EURD) list ⁸. For natural health products, the date of first licensing in Canada may be used.

These reports are to be submitted to Health Canada under certain circumstances:

- Upon request by Health Canada;
- To fulfill a commitment.

Health Canada expects that a copy of the ASR be provided with the notification letter if the report shows that there has been a significant change to the benefit-risk profile.

All ASRs must be maintained by the MAH on site or be easily accessible and, when requested, be submitted to Health Canada within 30 calendar days unless otherwise specified.

Health Canada requests that relevant unique Canadian identifiers (DIN, DIN-HM, NPN) be included in ASR reports, to make it easier to link the report to other information about the marketed product.





Periodicidade de elaboração do RPBR pelos Detentores de Registro de Medicamentos (DRM)

Periodicidade de elaboração do RPBR	Medicamentos	Disponibilização e envio do RPBR
O RPBR deve ser elaborado anualmente	<ol style="list-style-type: none">1) Medicamentos registrados no Brasil há mais de 3 anos das categorias de medicamentos sintéticos e semissintéticos novos e inovadores e de medicamentos biológicos (incluindo biossimilares e vacinas).2) Medicamentos das categorias de genéricos, similares, específicos e fitoterápicos desde o registro no Brasil.	Ficará à disposição para verificação e envio à Anvisa, quando solicitado.
O RPBR deve ser elaborado semestralmente.	<ol style="list-style-type: none">1) Medicamentos registrados no Brasil nos últimos 3 anos das categorias de medicamentos sintéticos e semissintéticos novos e inovadores e de medicamentos, biológicos (incluindo biossimilares e vacinas).2) Produtos de terapia avançada registrados no Brasil.	<p>Grupo 1: Os RPBRs dos princípios ativos priorizados devem ser enviados na periodicidade e prazos indicados na lista publicada no Portal da Anvisa.</p> <p>Grupo 2: O RPBR dos princípios ativos de medicamentos que não constam na lista devem ser elaborados e mantidos à disposição para verificação e envio à Anvisa, quando solicitado.</p>



Periodicidade de elaboração do RPBR pelos DRM

O marco regulatório permanece o mesmo: RDC 460/2020 e IN 63/2020, que internalizam na Anvisa o **Guia ICH E2C “Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)”**.

- A periodicidade de elaboração do RPBR segue a data de nascimento internacional (*International Data Birth* – IDB) e a data de fechamento dos dados (*Data Lock Point* – DLP)
- Para os medicamentos cujo princípio ativo não consta na lista de RPBR para serem submetidos à Anvisa, a IBD pode ser consultada na lista de datas de referência da EMA ([EURD](#)).
- Para medicamentos que não constem na EURD, deve ser considerada a data do primeiro registro no Brasil. Caso haja alguma dúvida, a GFARM poderá ser consultada por meio do SAT.



Critérios para elaboração da lista - Priorização

- Elaborada uma lista com as categorias regulatórias de medicamentos sintéticos e semissintéticos novos e inovadores e biológicos novos e não novos (vacinas e biossimilares) **registrados nos últimos 3 anos e todos os produtos de terapia avançada** e desta lista foram excluídos:
 - Medicamentos com registro cancelado, suspenso ou descontinuados
 - Medicamentos não comercializados
 - Medicamentos com data de nascimento internacional maior que 10 anos e/ou com periodicidade de submissão dos RPBRs a partir de 3 anos na EMA.

Da lista final foram priorizados os 40 medicamentos com maior volume de comercialização e todos os produtos de terapia avançada em comercialização





Prazos

Prazo para início elaboração dos RPBRs: maio com base na data de nascimento internacional

Prazo para submissão: conforme lista publicada no portal da Anvisa

Princípio Ativo	Data de Nascimento Internacional	Data de Fechamento	Data de Submissão
ABROCITINIBE	08/09/2021	07/09/2025	16/11/2025
ALFAOLIPUDASE	28/03/2022	28/03/2025	06/06/2025
ANIFROLUMABE	30/07/2021	29/07/2025	07/10/2025
AXICABTAGENO CILOLEUCEL	18/10/2017	17/10/2025	26/12/2025
DOSTARLIMABE	21/04/2021	20/04/2025	29/06/2025
EDARAVONA	05/05/2017	05/05/2025	15/07/2025
ELEXACAFITOR, TEZACAFITOR, IVACAFITOR	21/10/2019	20/04/2025	29/06/2025
ELRANATAMABE	14/08/2023	13/08/2025	22/10/2025
ENFORTUMABE VEDOTINA	18/12/2019	17/12/2025	25/02/2026
EPCORITAMABE	22/09/2023	21/03/2025	30/05/2025
FARICIMABE	28/01/2022	27/07/2025	05/10/2025
FINERENONA	09/07/2021	08/07/2025	16/09/2025
IMIPENÉM MONOIDRATADO, CILASTATINA SÓDICA, RELEBACTAM MONOIDRATADO	16/07/2019	15/07/2025	23/09/2025
INCLISIRANA SÓDICA	09/12/2020	31/12/2025	11/03/2026
MALEATO DE ACALABRUTINIBE MONOIDRATADO	31/10/2017	30/10/2025	08/01/2026



Genéricos e Medicamentos "Maduros" - ICH E2C

5. MATURE PRODUCTS

#	Date of Approval	Questions	Answers
5.1	March 2014	There can be challenges related to lack of availability of historical information for some products. How should the MAH prepare sections that should include cumulative information when preparing PBRERs for these products?	The MAH should provide all information that is available at the time they prepare the PBRER. The MAH should specify what information is not available and fully explain why it is not available. For example, if it is not feasible to obtain precise cumulative clinical trial exposure data, the MAH should explain any omission of data from the cumulative data. When the original clinical study report for a product marketed for many years is not accessible, the MAH is advised to base its presentation of efficacy/effectiveness on information obtained from publicly available data sources, such as the published literature.
5.2	March 2014	Should the PBRER for a generic product include information regarding the active substance?	The Guideline is applicable to generic products for which a PBRER for a generic product is required by national/regional laws and regulations. A PBRER prepared for a generic product should follow the same format and content as outlined in the Guideline. Sources of information can include information available for the active substance (sources of available information are those that the MAH might reasonably have access to, and that are relevant to evaluating the safety or benefit-risk profile [see also Appendix E, Examples of Possible Sources of Information that May Be Used in the Preparation of the PBRER]). Refer also to ICH E2C(R2) Section 1.3 (Scope of the PBRER).



Referências

Guia ICH E2C(R2) Guideline: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report:

https://database.ich.org/sites/default/files/E2C_R2_Guideline.pdf

Questions & Answers - ICH E2C(R2) Guideline: Periodic Benefit-Risk Evaluation Report:

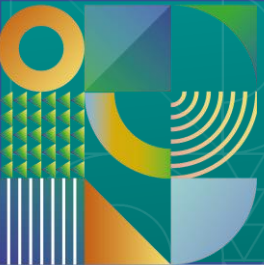
https://database.ich.org/sites/default/files/E2CR2_Q%26As_Q%26As.pdf

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1) - EMA:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf

Preparing and Submitting Summary Reports for Marketed Drugs and Natural Health Products - Guidance Document for Industry – Health Canada: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/preparing-submitting-summary-reports-marketed-drugs-natural-health-products-guidance-industry/preparing-submitting-summary-reports-marketed-drugs-natural-health-products-guidance-industry-eng.pdf>

Explanatory Note to GVP Module VII – EMA: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report-explanatory_en.pdf



Obrigada!

farmacovigilancia@anvisa.gov.br

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200

CEP: 71205-050

Brasília - DF

www.anvisa.gov.br

www.twitter.com/anvisa_oficial

Anvisa Atende: 0800-642-9782

ouvidoria@anvisa.gov.br

