

Grupo de Trabalho de Implementação do Guia E2C(R2)
Guia E2C(R2) do ICH: Relatório Periódico de Avaliação Benefício-risco
Perguntas e Respostas

Versão atual
de 31 de março de 2014

Conselho Internacional para Harmonização dos Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos de Uso Humano (ICH)
ICH Secretariat, Route de Pré-Bois 20, P.O. Box 1894, 1215 Genebra, Suíça
Telefone: +41 (22) 710 74 80 – admin@ich.org, <http://www.ich.org>

Nota: Esta tradução técnica foi elaborada por iniciativa da Interfarma e revisada pela Anvisa.

Para facilitar a implementação do Guia E2C(R2), os especialistas do ICH desenvolveram uma série de Perguntas e Respostas:

E2C(R2) P&R

Histórico do Documento

Código	Histórico	Data
E2C(R2) P&R	Aprovação pelo Comitê Diretor do ICH na <i>Fase 4</i>	31 de março de 2014

Referência

ICH E2C(R2)

[Relatório Periódico de Avaliação Benefício-risco](#)

Dezembro de
2012

Aviso Legal: Este documento está protegido por direitos autorais e pode ser usado, reproduzido, incorporado em outras obras, adaptado, modificado, traduzido ou distribuído sob uma licença pública, desde que os direitos autorais do ICH no documento sejam sempre reconhecidos. No caso de qualquer adaptação, modificação ou tradução do documento, devem ser tomadas medidas razoáveis para rotular, demarcar ou identificar claramente de outra forma que as alterações foram feitas no documento original ou baseadas nele. Deve ser evitada qualquer impressão de que a adaptação, modificação ou tradução do documento original é endossada ou patrocinada pelo ICH.

O documento é fornecido "como está", sem garantia de qualquer tipo. Em nenhum caso o ICH ou os autores do documento original serão responsáveis por qualquer reclamação, dano ou outra responsabilidade decorrente do uso do documento.

As permissões acima mencionadas não se aplicam ao conteúdo fornecido por terceiros. Portanto, para documentos em que os direitos autorais são de terceiros, é necessário obter permissão de reprodução desse detentor dos direitos autorais.

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	ORIENTAÇÃO GERAL.....	2
3.	FORMATO MODULAR.....	4
4.	DATAS DE NASCIMENTO INTERNACIONAIS	8
5.	PRODUTOS MADUROS	10
6.	INFORMAÇÕES DE REFERÊNCIA	10
7.	DADOS DE EXPOSIÇÃO	12
8.	TABULAÇÕES DE RESUMO	14
9.	ENSAIOS CLÍNICOS.....	16
10.	DADOS NÃO CLÍNICOS	18
11.	LITERATURA	18
12.	FALTA DE EFICÁCIA.....	20
13.	AVALIAÇÃO DE SINAIS E RISCOS.....	20
14.	SEÇÕES DE RISCOS E BENEFÍCIOS	25
15.	AVALIAÇÃO DE BENEFÍCIOS	25

1. INTRODUÇÃO

O Guia E2C(R2) do ICH: Relatório Periódico de Avaliação Benefício-risco (RPRB) pretende ser um padrão comum para o relato da avaliação periódica do benefício-risco de produtos comercializados entre as regiões do ICH. O Guia E2C(R2)¹ do ICH introduziu novos conceitos ligados a uma evolução do tradicional Relatório Periódico de Atualização de Segurança (PSUR, do inglês *Periodic Safety Update Report*) de um relatório de segurança de intervalo para um relatório cumulativo de benefício-risco. Ele mudou o foco de Relatórios de Segurança de Casos Individuais (ICSRs, do inglês *Individual Case Safety Reports*) para avaliação de dados agregados. Além disso, o escopo ampliado aumentou a necessidade de integrar informações no relatório.

Os benefícios da harmonização dos requisitos técnicos só podem ser alcançados se o Guia for implementado e interpretado de forma consistente em todas as regiões do ICH. Em novembro de 2012, o Comitê Diretor do ICH endossou a criação de um Grupo de Trabalho de Implementação (GTI) sobre o Guia E2C(R2) para auxiliar na implementação dele. O GTI do Guia E2C(R2) do ICH elaborou este documento de perguntas e respostas (P&R) para apoiar a implementação do Guia na prática. Destina-se a facilitar a implementação prática do RPRB, incluindo pontos a serem considerados ao abordar alguns dos aspectos mais novos do novo relatório periódico de segurança.

¹ O Guia E2C(R2) do ICH está disponível no site <http://www.ich.org>

E2C(R2) Perguntas e Respostas

2. ORIENTAÇÃO GERAL

Nº	Data de aprovação	Perguntas	Respostas
2.1	Março de 2014	Como um Detentor de Registro de Medicamentos (DRM) pode gerenciar o envio de RPBRs quando o intervalo de relatório é diferente em vários países ou regiões?	Em situações em que o DRM está preparando RPBRs a cada 6 meses e anualmente para diferentes autoridades reguladoras, é possível que um RPBR de um ciclo de 6 meses possa ser apresentado como um RPBR atualizado contendo dados de intervalo de 12 meses (para cumprir o segundo intervalo de 6 meses de um ciclo anual) (consulte a Figura 2 abaixo do Guia). O mesmo pode acontecer se um produto estiver em um ciclo de 6 meses em uma região e um ciclo de 3 anos em outra região. No entanto, o DRM deve sempre discutir a aceitabilidade desta abordagem com a autoridade ou autoridades reguladoras relevantes, observando que esta abordagem não é uma tentativa de alterar a periodicidade local dos relatórios, mas sim uma oportunidade de usar o documento de 12 meses para cumprir a exigência de relatórios de período mais curtos. Figura 2: Envio de RPBRs semestrais e anuais A Região 1 exige RPBR semestral e recebe RPBR A, B, C e D (supondo que se tenha chegado a um acordo com a(s) autoridade(s) regulatória(s) pertinente(s)). A Região 2 exige o RPBR anual e recebe o RPBR B e D.
2.2	Março de 2014	Relatórios Integrados e Relatórios Suplementares ainda podem ser enviados?	Relatórios Integrados e Relatórios Suplementares não devem mais ser enviados ao seguir o Guia E2C(R2) do ICH. Independentemente do intervalo de tempo coberto pelo relatório, cada RPBR deve ser autônomo e refletir informações novas e cumulativas atualmente disponíveis para o DRM.

2.3	Março de 2014	Onde no RPBR podemos apresentar informações sobre o uso <i>off-label</i> do produto?	O RPBR deve relatar a avaliação das informações de segurança com base em todos os usos do medicamento, incluindo usos fora dos termos da informação de referência do medicamento (mais comumente conhecido como uso <i>off-label</i>). Embora a avaliação benefício-risco deva ser realizada em todas as indicações aprovadas, é fundamental que a avaliação de risco leve em consideração todos os usos do produto. A seção 1.3 do Guia (Escopo do RPBR) indica que o conhecimento da segurança de um medicamento derivado de dados associados a usos diferentes da(s) indicação(ões) aprovada(s) deve ser refletido na discussão da avaliação de risco quando disponível, pertinente e apropriado. Exemplos de fontes potenciais de informação sobre o uso fora da indicação aprovada incluem, mas não estão limitados a notificações espontâneas de eventos adversos, ensaios clínicos iniciados pelo pesquisador, dados/estudos de utilização de medicamentos e literatura publicada. Informações específicas relacionadas ao uso <i>off-label</i> podem ser incluídas nas seguintes seções do RPBR: • Seção 5.2 (Exposição de paciente cumulativa e no intervalo proveniente da experiência de comercialização), parágrafo 3 (Outros usos pós-aprovação) O DRM deve oferecer uma breve descrição dos padrões de utilização considerados relevantes para a interpretação dos dados de segurança. Isso pode incluir informações sobre o uso <i>off-label</i>, incluindo se tal uso é apoiado ou não por diretrizes clínicas, evidências de ensaios clínicos ou ausência de tratamentos alternativos aprovados. Para fins de identificação de padrões de uso fora dos termos das informações de referência do produto, o DRM deve usar as seções apropriadas (por exemplo, indicações aprovadas, contraindicações) da informação de referência do produto que estavam em vigor na Data de Fechamento dos Dados (a DLP, <i>Data Lock Point</i>) do RPBR. Consulte a Pergunta 6.1 para acessar pontos a serem considerados na seleção do documento de referência de informações do produto. • Seções 15 (Visão Geral dos Sinais: novos, em andamento ou encerrados) e 16 (Avaliação de Sinais e Riscos) O DRM deve incluir nessa seção os sinais e riscos decorrentes de todos os usos do produto. • Seção 18.2 (Avaliação da Análise de Benefício-risco) Embora a avaliação do benefício deva ser limitada ao uso aprovado (consulte a Seção 17 do Guia), a avaliação benefício-risco geral deve levar em consideração os riscos associados a todos os usos do produto.
-----	---------------	---	--

2.4	Março de 2014	Que fontes de informação podem ser usadas na preparação de um RPBR?	O DRM deve preparar o RPBR sobre a(s) substância(s) ativa(s) utilizando dados aos quais o DRM possa razoavelmente ter acesso e que sejam relevantes para a avaliação do perfil de segurança ou de benefício-risco. Em comparação com o produto para o qual o DRM registrou um princípio ativo pela primeira vez, pode haver menos informação disponível para o DRM sobre um produto genérico. Por exemplo, apenas um relatório publicado pode estar acessível para um ensaio clínico não patrocinado pelo DRM. O DRM pode considerar fornecer como apêndice ao relatório uma lista das fontes de informação utilizadas para preparar o RPBR (ver Apêndice E do Guia).
-----	---------------	---	---

3. FORMATO MODULAR

Nº	Data de aprovação	Perguntas	Respostas
3.1	Março de 2014	O formato modular do RPBR facilita o uso de informações de outros documentos regulatórios. Como as informações podem ser reutilizadas quando os outros documentos não compartilham a mesma DLP?	Se os documentos regulatórios forem elaborados em momentos diferentes, nem sempre será possível reutilizar seções, pois as informações podem mudar de um período para outro. Por exemplo, isso pode ocorrer quando o RPBR está em um ciclo de 6 meses e os relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento sob investigação (DSUR, em inglês) está em um ciclo anual. Algumas das informações do RPBR de 6 meses podem ser usadas como base para preencher algumas das seções que cobrem informações de intervalo no DSUR anual. O Apêndice D do Guia lista as seções do RPBR que podem ser compartilhadas com outros documentos regulatórios.

3.2	Março de 2014	Que pontos práticos o DRM deve considerar para coordenar a preparação de DSURs e RPBRs?	Dependendo da natureza das informações disponíveis no momento da elaboração, o DRM poderá usar informações em vários documentos. O DRM deve primeiro determinar o intervalo e a periodicidade para cada tipo de relatório que o DRM pretende produzir. O DRM deve avaliar até que ponto outros relatórios apresentados recentemente (por exemplo, DSUR) podem ser utilizados como fonte de dados. O DRM pode facilitar o planejamento e a produção de RPBRs em associação com outros documentos, sincronizando os DLPs para os vários documentos baseados na Data de Nascimento Internacional (IBD). O DRM deve obter a aprovação das autoridades reguladoras relevantes para sincronizar os DLPs, o que pode permitir que o DRM reutilize informações de outros documentos. Quando for estabelecido que não há informações novas e significativas, o DRM pode considerar a reutilização de algumas seções de documentos apresentados recentemente com pouca modificação. Se houver informações novas e significativas, o DRM deve revisar seções de documentos enviados recentemente e fornecer atualizações das informações de origem, revisões menores ou uma revisão completa. O leitor também pode consultar a Seção 2.8.1 (IBD e DLP) e o Apêndice D do Guia. A Tabela 1 fornece esclarecimentos adicionais.
-----	---------------	--	--

Tabela 1 – Compartilhamento de Conteúdo entre RPBR e DSUR

Esta tabela destina-se a complementar o Apêndice D (Lista de Seções do RPBR que Podem Ser Compartilhadas com Outros Documentos Regulatórios) e estabelece as seções que foram propostas como comuns. As informações a serem incluídas nessas seções destinam-se a permitir o compartilhamento de conteúdo entre o RPBR e o DSUR quando as datas de nascimento e os DLPs estiverem alinhados. Além disso, esta tabela identifica seções adicionais do DSUR que podem ser consideradas fontes de informação para as seções correspondentes no RPBR, ou vice-versa. O compartilhamento de conteúdo facilita a abordagem modular, garantindo consistência entre os documentos e evitando esforços duplicados quando possível. O DRM deve rever as informações partilhadas ou utilizadas como fonte de dados para garantir que são atuais e precisas e refletem as necessidades regulatórias do relatório em que estão a ser utilizadas.

Nº da Seção no DSUR	Título da Seção no DSUR (E2F)	Nº da Seção no RPBR	Título da Seção no RPBR (E2C(R2))
2*	Situação de Aprovação de Comercialização Mundial	2*	Situação de Aprovação de Comercialização Mundial
3*	Ações Tomadas no Período do Relatório por Motivos de Segurança	3*	Ações Tomadas no Intervalo de Relatórios por Motivos de Segurança
6.1*	Exposição Cumulativa de Indivíduos no Programa de Desenvolvimento	5.1*	Exposição Cumulativa de Indivíduos em Ensaios Clínicos
6.2*	Exposição do Paciente a partir da Experiência de Comercialização	5.2*	Exposição Cumulativa e Intervalada de Pacientes a partir da Experiência de Comercialização. (N.B., a exposição cumulativa do RPBR pode ser considerada para a Seção 6.2 do DSUR)
7.1	Informações de Referência	6.1**	Informações de Referência
7.3*	Tabulações de Resumo Cumulativas de Eventos Adversos Graves	6.2*	Tabulações de Resumo Cumulativo de Eventos Adversos Graves desde os Ensaios Clínicos
8.1*	Ensaios Clínicos Concluídos	7.1*	Ensaios Clínicos Concluídos
8.2*	Ensaios Clínicos em Andamento	7.2*	Ensaios Clínicos em Andamento
8.3*	Acompanhamento de Longo Prazo	7.3*	Acompanhamento de Longo Prazo
8.4*	Outro Uso Terapêutico de Medicamento Investigacional	7.4*	Outros Usos Terapêuticos de Medicamentos
8.5*	Novos Dados de Segurança Relacionados a Terapias Combinadas	7.5*	Novos Dados de Segurança Relacionados a Terapias de Combinação Fixa
9*	Achados de Segurança a partir de Estudos Não Intervencionistas	8*	Achados a partir de Estudos Não Intervencionistas
10*	Outros Ensaios Clínicos/Informações de Estudos de Segurança	9.1*	Outros Ensaios Clínicos

11	Achados de Segurança a partir da Experiência de Comercialização	15**	Visão Geral de Sinais: Novos, em Andamento ou Fechados
		9.2**	Erros de Medicação
		5.2 (par.3)**	Outro Uso Pós-Aprovação
12*	Dados Não Clínicos	10*	Dados Não Clínicos

13*	Literatura	11*	Literatura
14***	Outros DSURs	12	Outros Relatórios Periódicos
15*	Falta de Eficácia	13*	Falta de Eficácia em Ensaios Clínicos Controlados
17*	Informações de Última Hora	14*	Informações de Última Hora
18.1	Avaliação dos Riscos	16.2**	Avaliação de Sinal
		16.3**	Avaliação de Riscos e Novas Informações
		16.4**	Caracterização de Riscos
18.2	Considerações Benefício-risco	18.2**	Avaliação da Análise Benefício-risco
19	Resumo de Riscos Importantes	16.1**	Resumo das Preocupações de Segurança
20*	Conclusões	19*	Conclusões e Ações

* Seções listadas no Apêndice D do Guia E2C(R2) do ICH como seções que podem ser compartilhadas com outros documentos regulatórios.

** Seções do RPBR que poderiam ser utilizadas como fonte de informação para o DSUR.

*** Seções do DSUR que podem ser usadas como fonte de dados para o RPBR.

4. DATAS DE NASCIMENTO INTERNACIONAIS

Nº	Data de aprovação	Perguntas	Respostas
4.1	Março de 2014	Na transição para o RPBR, como o DRM deve tratar os medicamentos cujo DLP atual não está sincronizado com a nova definição da IBD?	A definição de IBD no Guia refere-se à data da primeira aprovação de comercialização de qualquer produto contendo a substância ativa concedida a qualquer empresa em qualquer país do mundo. Existem disposições em muitos países, seja por meio de regulamentação formal ou orientação informal, para que o DRM sincronize o DLP do RPBR com a IBD. O DRM deve consultar os regulamentos locais/regionais relevantes para obter mais informações. Deve também entrar em contato com a autoridade reguladora competente e solicitar o ajuste do DLP do RPBR à IBD, conforme necessário. O atendimento destas solicitações fica a critério de cada autoridade reguladora; a experiência mostrou que a maioria das autoridades reguladoras está disposta a fazê-lo, no interesse da harmonização internacional.

4.2	Março de 2014	Como o DRM pode determinar a IBD para produtos com base na definição da IBD no Guia?	A definição da IBD no Guia refere-se à data da primeira aprovação de comercialização de qualquer produto contendo a substância ativa concedida a qualquer empresa em qualquer país do mundo. Se o DRM não tiver informações sobre a IBD real de um produto, o DRM deve primeiro consultar as listas de datas de nascimento que algumas regiões desenvolvem e disponibilizam publicamente. Se o produto não estiver incluído em nenhuma lista, o DRM deve propor à autoridade reguladora uma data de nascimento baseada na aprovação de comercialização mais antiga conhecida da substância e, em seguida, obter o de acordo da autoridade reguladora.
-----	---------------	--	---

4.3	Março de 2014	Como a Data de Nascimento do Desenvolvimento Internacional usada para DSURs pode ser harmonizada com a IBD usada para RPBRs?	Conforme indicado no Guia E2F do ICH (DSUR - Seção 2.2), o DRM pode, se desejar, apresentar um DSUR com base na IBD do RPBR. Ao sincronizar os DLPs para o DSUR e o RPBR, o período coberto pelo próximo DSUR não deve ser superior a um ano. O DRM deve obter aprovação das autoridades reguladoras relevantes para sincronizar os DLPs.
------------	----------------------	--	---

5. PRODUTOS MADUROS

Nº	Data de aprovação	Perguntas	Respostas
5.1	Março de 2014	Podem existir desafios relacionados à falta de disponibilidade de informações históricas para alguns produtos. Como o DRM deve preparar seções que devem incluir informações cumulativas ao preparar RPBRs para esses produtos?	O DRM deve fornecer todas as informações disponíveis no momento da preparação do RPBR. O DRM deve especificar que informação não está disponível e explicar por que razão não está disponível. Por exemplo, se não for viável obter dados cumulativos precisos de exposição em ensaios clínicos, o DRM deve explicar qualquer omissão de dados a partir dos dados cumulativos. Quando o relatório de estudo clínico original de um produto comercializado há muitos anos não estiver acessível, o DRM é aconselhado a basear a sua apresentação de eficácia/efetividade em informações obtidas de fontes de dados publicamente disponíveis, como a literatura publicada.
5.2	Março de 2014	O RPBR de um medicamento genérico deve incluir informações sobre a substância ativa?	O Guia é aplicável aos produtos genéricos para os quais um RPBR para um produto genérico é exigido por leis e regulamentos nacionais/regionais. Um RPBR preparado para um produto genérico deve seguir o mesmo formato e conteúdo conforme descrito no Guia. As fontes de informação podem incluir informações disponíveis para a substância ativa (as fontes de informação disponíveis são aquelas a que o DRM pode razoavelmente ter acesso e que são relevantes para avaliar o perfil de segurança ou de benefício-risco [ver também o Anexo E, Exemplos de Possíveis Fontes de Informações que Podem Ser Utilizadas na Elaboração do RPBR]). Consulte também o Guia E2C(R2) do ICH Seção 1.3 (Escopo do RPBR).

6. INFORMAÇÕES DE REFERÊNCIA

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
----	-------------------	-----------	-----------

6.1	Março de 2014	Que informação de referência do produto o DRM deve escolher para preparar um RPBR para produtos diferentes com indicações diferentes que se baseiam na mesma substância ativa?	A Seção 2.4 do Guia disponibiliza orientações sobre informações de referência, inclusive quando as indicações variam entre países ou regiões. O RPBR deve abordar aspectos comuns a todos os produtos que contenham a substância ativa, com subseções que abordam formulações e indicações específicas. Por exemplo, considere um DRM que está preparando um RPBR para um corticosteroide que pode ser utilizado para gerir a asma e uma doença obstrutiva crônica das vias respiratórias (inalador),
------------	----------------------	--	--

			rinite (spray intranasal), doença de Crohn (oral) e colite ulcerosa (supositório) – nessa situação, o DRM deve especificar um único documento de informação de referência do produto, que na prática é muitas vezes o CCDS, do inglês <i>Company Core Data Sheet</i> . No entanto, se o produto não tiver uma CCDS, o DRM deve utilizar o texto de bula local mais abrangente.
6.2	Março de 2014	Ao preparar o RPBR, onde o DRM deve incluir informações sobre padrões de uso que vão além das indicações aprovadas na bula local, incluindo situações em que as informações de referência do produto abrangem todas as indicações aprovadas?	Se os padrões de uso sugerirem que um produto está sendo usado além da indicação descrita na bula local em um ou mais países ou regiões onde o RPBR está sendo submetido, o DRM deve indicar na Seção 5 do RPBR os países ou regiões onde o uso é considerado fora da indicação (<i>off-label</i>). Se os padrões de uso derem origem a um sinal de segurança, o DRM deve incluí-lo na tabulação do sinal (Seção 15) e também abordá-lo em outras seções relevantes do RPBR.

7. DADOS DE EXPOSIÇÃO

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
7.1	Março de 2014	Que dados de exposição de ensaios clínicos históricos o DRM deve fornecer para produtos que estão no mercado há vários anos?	A Seção 3.5.1 do Guia descreve as informações que o DRM deve disponibilizar. Se não estiverem disponíveis dados de exposição precisos, o DRM deve fornecer a sua melhor estimativa, indicando a base e os pressupostos subjacentes a essa estimativa.

7.2	Março de 2014	De acordo com o Guia, a Seção 5.2 do RPBR deve incluir a exposição do paciente pela experiência de comercialização apresentada por vários parâmetros (por exemplo, indicação, sexo, idade, dose, formulação e região). O Guia também afirma que informações detalhadas devem ser fornecidas sobre o uso em populações especiais. Como o DRM deve atender esse pedido quando não conseguir obter os dados nesses agrupamentos?	O DRM deve envidar esforços razoáveis para obter dados de exposição pós-comercialização precisos e completos. As fontes em potencial incluem, mas não se limitam a dados de comercialização, registro de pacientes e bancos de dados de serviços de saúde. Quando disponíveis, o DRM deve fornecer esses dados na Seção 5.2 do RPBR e descrever quaisquer limitações relacionadas à precisão dos dados. Se os dados não estiverem disponíveis, o DRM deve indicar isso e indicar o motivo.
-----	----------------------	--	--

8. TABULAÇÕES DE RESUMO

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
8.1	Março de 2014	A tabulação referida na Seção 3.6.2 do Guia deve conter apenas Eventos Adversos Graves (EAGs) coletados durante ensaios clínicos intervencionistas em que o medicamento sob investigação contém a mesma substância ativa contida no(s) produto(s) representado(s) no RPBR?	A tabulação do RPBR referida na Seção 3.6.2 do Guia deve incluir apenas os EAGs coletados durante os ensaios clínicos intervencionistas patrocinados pelo DRM nos quais o medicamento experimental contém a mesma substância ativa que o produto ou produtos representados no RPBR. Essa tabulação deve incluir dados de todos os ensaios clínicos patrocinados pelo DRM e não se limita a dados de ensaios clínicos que estudam a(s) indicação(ões) aprovada(s), dose(s) aprovada(s), população(ões) aprovada(s) e formulação(ões) aprovada(s). As tabulações também devem incluir dados de ensaios clínicos com o objetivo principal de identificar, caracterizar ou quantificar um risco de segurança ou confirmar o perfil de segurança. Além disso, as tabulações devem incluir EAGs de ensaios clínicos que testam doses não aprovadas ou que testam o medicamento sob investigação em indicações não aprovadas ou populações não estudadas, se relevante e/ou apropriado. Quaisquer sinais de segurança ou outras informações de segurança significativas decorrentes de ensaios clínicos utilizando a substância ativa contida no(s) produto(s) representado(s) no RPBR devem ser resumidos nas seções aplicáveis do RPBR para caracterizar completamente o perfil de segurança em andamento do produto comercializado. Quaisquer achados de ensaios clínicos que estudam indicações não aprovadas, novas formulações, populações ou doses não estudadas devem ser incluídas se relevantes para o(s) produto(s) comercializado(s).
8.2	Março de 2014	Em alguns casos, o produto que é objeto de um RPBR (produto A) pode ter sido usado como produto comparador para um ensaio clínico referente a outro produto (produto B). Os EAGs relacionados ao produto A do ensaio clínico realizado para o produto B devem ser incluídos na coluna de comparação da Tabulação Cumulativa de EAGs no RPBR do produto A?	Não. O DRM deve resumir quaisquer achados de segurança clinicamente importantes para o produto A que surjam do ensaio clínico com o produto B nas Seções 7.1, 7.2 ou 9.1 do RPBR, conforme mais apropriado (dependendo se o DRM foi ou não o patrocinador do programa experimental que deu origem à informação). O termo comparador na Seção 3.6.2 do Guia refere-se a outros medicamentos usados como comparadores no programa de desenvolvimento clínico para o produto objeto do RPBR. Da mesma forma, o DRM para o produto B, ao preparar um RPBR para o produto B, deve incluir os EAGs para o produto A na coluna do comparador quando for usado como comparador em ensaios clínicos para o produto B. Consulte o Apêndice B, Tabela 6 do Guia, que fornece um exemplo de tabulação cumulativa de EAGs de ensaios clínicos.

8.3	Março de 2014	O DRM deve incluir na tabulação resumida os EAGs que foram coletados em estudos não patrocinados pelo DRM (por exemplo,	Em geral, o DRM deve incluir nas tabulações resumidas apenas os EAGs que foram notificados durante os ensaios clínicos patrocinados pelo DRM, para os quais o medicamento é utilizado como medicamento experimental ou comparador ativo (ver também a Pergunta 8.1). O DRM deve resumir na Seção 9.1 do RPBR as informações de segurança importantes dos
------------	----------------------	---	---

		ensaios iniciados pelo investigador)?	ensaios clínicos que o DRM não patrocinou. Se aplicável, o DRM deve fornecer mais informações e avaliações nas Seções 15 a 18 do RPBR. No interesse da transparência, o DRM deve fornecer uma declaração na Seção 6.2 do RPBR se o DRM receber relatos de casos de EAGs de um ensaio clínico que não patrocinou, mas o DRM não deve incluir esses relatos na tabulação resumida de EAGs. É importante notar, no entanto, que em algumas situações o DRM pode assumir as responsabilidades de um patrocinador em nome de terceiros que realizam ensaios clínicos no produto comercializado do DRM. Nesse caso, quaisquer EAGs decorrentes desses ensaios devem ser incluídos nas tabulações de resumo de EAGs dos RPBRs aplicáveis e descritos no histórico das tabulações (Seção 6.2 do RPBR).
8.4	Março de 2014	Em relação às tabulações resumidas das fontes de dados pós-comercialização, o DRM deve listar todos os eventos ou todos os relatos de casos, que podem incluir mais de um evento? E a seriedade deve ser refletida no nível do caso ou no nível do evento?	O DRM deve incluir tanto as Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) não graves e graves das notificações de casos na tabulação das RAMs de fontes pós-comercialização, conforme exemplificado na Tabela 7 do Guia. A gravidade refletida nas tabulações de resumo deve estar no nível do evento.

9. ENSAIOS CLÍNICOS

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
9.1	Março de 2014	Que nível de detalhamento deve ser incluído nos achados de ensaios clínicos randomizados e outras informações de segurança fornecidas por parceiros de co-desenvolvimento ou de ensaios iniciados pelo investigador?	As informações provenientes de outras fontes que não os ensaios clínicos patrocinados pelo DRM devem ser resumidas brevemente na Seção 9.1 (Outros Ensaios Clínicos). Se houver novos achados significativos de segurança ou eficácia de tais fontes, mais detalhes podem ser apropriados, por exemplo, para apoiar uma avaliação mais abrangente posteriormente no relatório.

9.2	Março de 2014	A Seção 7.4 do RPBR destina-se a capturar informações de segurança clinicamente importantes de ensaios clínicos conduzidos em outros usos terapêuticos ou destina-se a capturar informações de segurança de "outros programas conduzidos pelo DRM que seguem um protocolo específico, com relatórios solicitados?"	A seção 7.4 do RPBR deve incluir informações de segurança clinicamente importantes de outros programas conduzidos pelo DRM que seguem um protocolo específico (por exemplo, programas de acesso expandido, programas de uso compassivo, uso específico de pacientes, submissões de Medicamentos Novos em Investigação [INDs, do inglês <i>Investational New Drug application</i>], INDs de tratamento e outras coletas de dados organizadas). O DRM deve resumir informações de segurança importantes decorrentes de ensaios clínicos conduzidos em outros usos terapêuticos do produto representado no RPBR (por exemplo, um programa de desenvolvimento clínico de fase IIIb para uma nova indicação). As informações devem ser resumidas nas Seções 7.1, 7.2 e 9.1 do RPBR, conforme aplicável, dependendo se o DRM foi ou não o patrocinador do programa de estudo que deu origem às informações.
-----	----------------------	--	--

10. DADOS NÃO CLÍNICOS

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
10.1	Março de 2014	A Seção 10 do RPBR se refere apenas a estudos não-clínicos patrocinados pelo DRM, ou também se refere a outros estudos, incluindo aqueles encontrados na literatura?	A intenção é que a Seção 10 do RPBR resuma ou faça referência aos principais achados de segurança decorrentes de todos os estudos não-clínicos conduzidos e/ou relatados durante o intervalo de notificação, independentemente de quem patrocinou e/ou conduziu o estudo. Se tais achados surgirem de estudos não-clínicos conduzidos por outras organizações e publicados na literatura, o DRM deve resumi-los na Seção 11 (Literatura) e fornecer uma referência cruzada adequada na Seção 10 (Dados Não-Clínicos) de volta à Seção 11. Dessa forma, pode-se evitar a duplicação desnecessária de informações.

11. LITERATURA

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
11.1	Março de 2014	A Seção 3.11 do Guia declara: “Esta seção deve resumir achados de segurança novos e significativos, publicados na literatura científica revisada por pares ou disponibilizados como manuscritos não publicados, relevantes para o medicamento aprovado de que o DRM tomou conhecimento durante o intervalo de notificação”. A frase “relevante para o medicamento aprovado” refere-se à substância ativa ou a uma marca específica?	A Seção 11 do RPBR deve resumir todos os achados de segurança novos e significativos que sejam relevantes para o produto representado no RPBR. Isso pode incluir constatações de segurança relacionadas à mesma substância ativa do produto, mas não necessariamente à marca vendida pelo DRM. Portanto, o Guia indica que as pesquisas de literatura realizadas para RPBRs devem ser mais amplas do que aquelas para casos de reações adversas individuais (ou seja, para fins de notificação rápida) e, se relevante, o RPBR deve abordar informações sobre substâncias ativas da mesma classe.

11.2	Março de 2014	A seção 3.11 do Guia afirma: “As pesquisas de literatura para RPBRs devem ser mais amplas do que aquelas para casos de reações adversas individuais”. O que o DRM deve incluir na pesquisa mais ampla?	A Seção 11 do RPBR deve resumir todos os achados de segurança novos e significativos que sejam relevantes para o produto representado no RPBR. Isso pode incluir achados de segurança relacionadas à mesma substância ativa do produto, mas não necessariamente à marca vendida pelo DRM. Portanto, o Guia indica que as pesquisas de literatura realizadas para RPBRs devem ser mais amplas do que aquelas para casos de reações adversas individuais (ou seja, para fins de notificação rápida) e, se relevante, o RPBR deve abordar informações sobre substâncias ativas da mesma classe.
------	----------------------	--	--

12. FALTA DE EFICÁCIA

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
12.1	Março de 2014	O escopo da Seção 13 do RPBR inclui apenas ensaios clínicos controlados?	Não. Embora a Seção 13 do Guia seja intitulada “Falta de Eficácia em Ensaios Clínicos Controlados”, a intenção dessa seção é incluir dados de falta de eficácia decorrentes de todos os tipos de ensaios clínicos conduzidos ou concluídos durante o intervalo de notificação.
12.2	Março de 2014	A falta de eficácia em ensaios clínicos deve ser abordada na Seção 13 do RPBR para “produtos destinados a tratar ou prevenir doenças graves ou com risco de vida” e na Seção 7 para doenças sem risco de vida. Quais parâmetros devem ser usados para definir se o medicamento está tratando uma condição com ou sem risco de vida?	A determinação do que é e do que não é uma doença ou enfermidade com risco de vida é uma questão de julgamento médico. A consideração primária diz respeito ao grau de morbidade e mortalidade que é uma consequência potencial da doença. A Seção 3.13 do Guia fornece um exemplo, a saber, síndrome coronariana aguda, para ilustrar o que pode ser considerado uma doença grave ou com risco de vida, e aqui a consideração principal é que a falta de eficácia pode representar um risco significativo para a população tratada pelo produto.

13. AVALIAÇÃO DE SINAIS E RISCOS

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
13.1	Março de 2014	Algumas seções do Guia referem-se à discussão de “informações importantes de segurança”; isso pode variar amplamente com base na interpretação da palavra importante. Qual é o significado pretendido do Guia de informações de segurança importantes no contexto do RPBR?	Informações importantes de segurança não foram definidas, pois é uma questão de julgamento. Elas podem incluir, por exemplo, informações que, após avaliação, possam ter impacto na compreensão do perfil de segurança do produto ou exigir comunicação por meio da bula do produto. Podem incluir dados que contribuam para identificar um novo sinal. Também podem fornecer informações que apoiem ou refutem um sinal.

13.2	Março de 2014	O Guia afirma que o RPBR deve apresentar dados e constatações relacionadas à segurança nas Seções 6 a 14. Como o DRM pode a) evitar a repetição de dados nas Seções 15 e 16 e b) propiciar detalhamento suficiente para fundamentar as conclusões? a) Pontos a Serem Considerados para Evitar a Repetição no RPBR Embora a repetição de informações em diferentes seções do RPBR não seja totalmente evitável e às vezes apropriada, o DRM pode considerar fornecer instruções aos seus funcionários em seus modelos internos/documentos de orientação para minimizar tal repetição. Essas instruções podem recomendar a referência cruzada de seções anteriores do RPBR em que os dados foram apresentados inicialmente. No entanto, o DRM não deve abusar das referências cruzadas, porque isso pode impedir que uma mensagem clara seja transmitida ao leitor. As seções 6 a 14 do RPBR destinam-se a apresentar apenas os dados ou achados das várias fontes cobertas por essas seções. Em contraste, as Seções 15 e 16 destinam-se a apresentar a interpretação e avaliação relevantes dos dados e resultados significativos das Seções 6 a 14. Por exemplo, se o DRM identificar um sinal novo e em curso com base num relatório da literatura publicado durante o intervalo de notificação, o DRM deve resumir o relatório da literatura na Seção 11 (Literatura) e o sinal de segurança identificado deve ser incluído na tabela de resumo na Seção 15 (Visão Geral dos Sinais). Se o DRM refutar um sinal de segurança em curso com base nos resultados de um ensaio clínico randomizado concluído durante o intervalo de notificação, o DRM deve resumir brevemente os resultados relevantes do estudo na Seção 7.1 (Ensaio Clínico Concluído). Além disso, o DRM deve atualizar o <i>status</i> do sinal na tabulação de sinais da Seção 15, bem como fornecer uma análise crítica dos dados novos e cumulativos na Seção 16.2 (Avaliação do Sinal). Essa análise integrada deve incluir a fundamentação e as conclusões do DRM para refutar o sinal. A análise do sinal refutado discutida na Seção 16.2 não deve repetir completamente os achados incluídos na Seção 7.1, mas deve fornecer um resumo de alto nível que se concentre na avaliação e interpretação destes achados. Da mesma forma, as análises resumidas incluídas nas Seções 16.2 e 16.3 não devem ser repetidas na Seção 16.4 (Caracterização de Riscos) do RPBR. O Apêndice C do Guia fornece um formato para tabulação de sinais, incluindo dois exemplos; o Apêndice F fornece mais orientações sobre o mapeamento de sinais e riscos para as seções apropriadas do RPBR. b) Pontos a Serem Considerados ao Fornecer Detalhes Suficientes nas Seções 15 e 16 do RPBR Considerações gerais: Conforme descrito na Seção 2.5 do Guia, o DRM deve adaptar o nível de detalhamento que fornece tanto para a apresentação dos achados (Seções 6 a 14) quanto para as seções de avaliação (Seções 15 e 16) com base na significância clínica dos achados apresentados; isso envolve julgamento médico e científico. O nível de detalhamento deve ser suficiente para fundamentar as conclusões do DRM e quaisquer ações tomadas ou propostas. Nessas seções, o DRM deve discutir com mais detalhes quaisquer achados que tenham um impacto médico substancial ou exigir uma avaliação mais aprofundada da causalidade.
------	---------------	--

		Considerações para Seções Específicas: Seção 15: Visão Geral dos Sinais O DRM deve fornecer em um quadro-resumo uma visão geral dos sinais em curso e encerrados no intervalo de notificação. O Apêndice C do Guia fornece um exemplo de tabela de resumo que contém informações de alto nível, em oposição a dados detalhados. Para sinais fechados durante o intervalo de notificação, o DRM deve complementar as informações que aparecem na tabela com uma avaliação resumida dos dados disponíveis na Seção 16.2. Quando uma autoridade reguladora solicitar que um tópico específico (não considerado um sinal) seja monitorado e relatado em um RPBR, o DRM deve resumir o resultado da análise nessa seção se for negativo. Seção 16.1: Resumo das Preocupações de Segurança Para uma discussão sobre esse tópico, consulte a resposta à Pergunta 13.4. Seções 16.2 e 16.3: Avaliação de Sinal e Avaliação de Riscos e Novas Informações Nas Seções 16.2 e 16.3 do RPBR, o DRM deve incluir informação e interpretação suficientes dos dados disponíveis para permitir que um revisor compreenda a lógica das conclusões e ações do DRM (se tomadas ou propostas). O DRM deve apresentar uma avaliação clara das evidências disponíveis a favor ou contra uma possível relação causal na Seção 16.2. O foco da análise apresentada deve fundamentar como o DRM chegou à conclusão que: • Um sinal foi refutado com base nas evidências disponíveis contra uma relação causal. • Um sinal tornou-se um risco identificado (evidência adequada de uma associação). • Um sinal tornou-se um risco em potencial (há algum fundamento para suspeitar de uma associação, mas a associação não foi confirmada). A Seção 16.3 deve conter novas informações relevantes para um risco previamente reconhecido que ainda não foi incluído na Seção 16.2, ou seja, quando a nova informação em si não constitui um sinal. Isto deve incluir informações sobre riscos importantes e uma atualização sobre informações importantes ausentes, bem como atualizações sobre riscos não classificados como importantes. As novas informações podem ser em resposta a uma solicitação regulatória sobre um risco previamente reconhecido. Embora o DRM deva fornecer informações concisas, deve garantir que o resumo contenha detalhes suficientes para permitir que um revisor da autoridade reguladora determine se as informações têm impacto na compreensão do risco e/ ou na sua caracterização. Seção 16.4: Caracterização de Riscos Ao caracterizar o risco para a Seção 16.4 do RPBR, o DRM deve considerar se o risco é importante ou não. Um risco pode não ser importante se for infrequente, não grave, reversível e prontamente gerenciado, sem impacto significativo para o paciente individual ou para a saúde pública. Mesmo uma RAM comum pode não constituir um risco importante se não estiver associada a sequelas adversas clinicamente significativas.
--	--	--

			Ao contrário das Seções 15, 16.2 e 16.3, que cobrem todos os sinais e riscos, a seção 16.4 inclui apenas riscos importantes. Na Seção 16.4, o DRM deve apresentar informações mais detalhadas sobre os parâmetros descritos no Guia para ilustrar por que o risco deve ser considerado importante.
13.3	Março de 2014	Quando uma autoridade reguladora solicita que um tópico específico seja monitorado e relatado em um RPBR, onde no RPBR o DRM deve resumir os resultados da análise?	Se o DRM determinar que o tópico específico constitui um sinal, o DRM deve incluí-lo na tabulação de sinais, avaliá-lo como tal e tratá-lo de acordo com a abordagem habitual para resumir sinais no RPBR. Se o DRM não considerar que o tópico específico constitui um sinal, o DRM deve resumir a sua análise sobre o tópico de monitoramento solicitado na Seção 15 do RPBR.
13.4	Março de 2014	A Seção 3.16.1 do Guia afirma que o RPBR deve incluir um resumo dos riscos importantes e informações ausentes que são conhecidas no início do intervalo de relatório. No entanto, para produtos que possuem especificações de segurança existentes submetidas a diferentes países, não é incomum que as preocupações de segurança específicas sejam diferentes entre países ou regiões. Por exemplo, uma autoridade reguladora local pode solicitar que certas questões de segurança adicionais sejam abordadas. Além disso, o que é considerado um risco potencial importante pela autoridade reguladora em uma região pode ser considerado um risco importante identificado pela autoridade reguladora em outra região. A Seção 16.4 do RPBR (Caracterização de Riscos) pode ser afetada da mesma forma. Como o DRM deve lidar com essa situação?	O DRM deve adaptar a forma como lida com essa situação com base no número de preocupações adicionais ou na extensão de diferentes pedidos regionais ou nacionais das diferentes autoridades reguladoras. Uma abordagem é detalhada abaixo, mas pode não ser a ideal em todas as situações. Se o DRM não tiver a certeza sobre qual a melhor abordagem para o seu produto, deve procurar orientação das autoridades reguladoras relevantes, especialmente se existirem diferenças regionais substanciais nas especificações de segurança. Uma abordagem para lidar com essa situação é descrita abaixo: • Quando um RPBR for submetido às autoridades reguladoras com conclusões de avaliação previamente diferentes sobre como um risco deve ser classificado (potencial ou identificado) ou o escopo das informações que devem ser documentadas em um Plano de Gerenciamento de Risco como informações ausentes, o DRM pode incluir todos os riscos e informações ausentes no resumo de preocupações de segurança e esclarecer, usando notas de rodapé, aqueles que são específicos de apenas um país ou região, indicando o país ou região ao qual essa preocupação de segurança adicional se aplica. • Se uma preocupação de segurança for considerada um risco identificado importante em uma região e um risco potencial importante em outra região, o risco deve aparecer em ambas as categorias nessa seção do RPBR (consulte o exemplo da tabulação abaixo). • Além da categorização das diferentes autoridades reguladoras, o DRM pode indicar a posição central da empresa na categorização dos vários riscos. • Outras abordagens de apresentação, como o uso de tabelas individuais para cada região dentro dessa seção, podem ser usadas, e o princípio orientador deve ser garantir uma apresentação clara e transparente das informações. • Um exemplo é dado abaixo:

			Resumo das preocupações de segurança <table><tr><td>Riscos Importantes Identificados</td><td> - Risco Importante A¹ - Risco Importante B - Risco Importante C² </td></tr><tr><td>Riscos Importantes em Potencial</td><td> - Risco Importante A¹ - Risco Importante D - Risco Importante E - Risco Importante F³ </td></tr><tr><td>Informações Importantes Ausentes</td><td> - Informações Importantes Ausentes G⁴ </td></tr></table> ¹ Risco identificado importante na UE e na Suíça; risco potencial importante no Canadá. ² Risco importante identificado no Japão, Coreia e Suíça. ³ Apenas UE ⁴ Somente Estados Unidos, Canadá e Austrália. Se esse método for usado, todas as preocupações de segurança listadas na Seção 16.1 devem ser caracterizadas na Seção 16.4 do RPBR, incluindo uma descrição das informações importantes que faltam. De uma perspectiva prática, se essa abordagem sugerida for usada, a Seção 16.1 do RPBR deve permanecer comum em vários RPBRs que são submetidos a diferentes agências reguladoras ao mesmo tempo. Dessa forma, essa abordagem promove transparência e evita a necessidade de criar diferentes seções no corpo principal do RPBR para atender a diferentes requisitos regulatórios, que podem ser regionais.	Riscos Importantes Identificados	- Risco Importante A¹ - Risco Importante B - Risco Importante C²	Riscos Importantes em Potencial	- Risco Importante A¹ - Risco Importante D - Risco Importante E - Risco Importante F³	Informações Importantes Ausentes	Informações Importantes Ausentes G⁴
Riscos Importantes Identificados	- Risco Importante A¹ - Risco Importante B - Risco Importante C²								
Riscos Importantes em Potencial	- Risco Importante A¹ - Risco Importante D - Risco Importante E - Risco Importante F³								
Informações Importantes Ausentes	Informações Importantes Ausentes G⁴								
13.5	Março de 2014	Na Seção 3.16.4 (Caracterização de Riscos) do Guia E2C(R2) do ICH, “impacto na saúde pública” é listado como um dos pontos que podem ser incluídos na caracterização de um risco importante. Que fatores o DRM deve considerar ao fornecer essas informações para os fins da Seção 16.4 do RPBR?	Está fora do escopo do Guia e destas Perguntas e Respostas oferecer orientações sobre como conduzir uma avaliação de impacto na saúde pública porque, na realidade, trata-se de uma atribuição complexa que analisa vários fatores e considerações. Na Seção 16.4 do RPBR, o DRM deve apresentar a sua avaliação do impacto do risco para a saúde pública como parte da caracterização de risco(s) importante(s) para efeitos do RPBR. Ao avaliar o impacto dos riscos individuais para a saúde pública, o DRM deve considerar os seguintes pontos que pretendem ser ilustrativos e não abrangentes: extensão da utilização do produto (tamanho da população tratada), frequência e consequências para a saúde (incluindo consideração da gravidade, prevenção e reversibilidade). A caracterização do risco deve incluir a consideração do impacto sobre o paciente individualmente, bem como sobre a população como um todo.						

14. SEÇÕES DE RISCOS E BENEFÍCIOS

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
14.1	Março de 2014	Em relação à Seção 3.16.5 (Eficácia da Minimização de Risco), a redação do Guia implica que o DRM deve incluir informações relevantes para a eficácia e/ou limitações de atividades específicas de minimização de risco que se tornaram disponíveis durante o período de relatório. Se o DRM comunicou o risco por meio de uma Carta ao Profissional de Saúde (ou equivalente local) durante o intervalo de notificação, o DRM deve abordar a eficácia dessa comunicação de risco no RPBR?	Os relatórios sobre a eficácia de tais atividades são orientados pelos padrões do plano de gerenciamento de riscos ou conforme acordado com as autoridades reguladoras. O DRM deve incluir informações sobre a eficácia de tais atividades de minimização de risco na seção 16.5 do RPBR se os resultados forem aplicáveis em diferentes regiões; caso contrário, tais informações devem ser incluídas no apêndice regional apropriado.

15. AVALIAÇÃO DE BENEFÍCIOS

Nº	Data de Aprovação	Perguntas	Respostas
15.1	Março de 2014	O que significa os termos eficácia e efetividade?	Como o uso dessas palavras não está harmonizado entre as regiões, a frase “eficácia/efetividade” é usada no Guia para esclarecer que as informações dos ensaios clínicos e da prática médica cotidiana estão dentro do escopo das informações sobre o benefício que devem constar no RPBR. Em algumas regiões, a eficácia refere-se à evidência de benefício a partir de ensaios clínicos controlados, enquanto a efetividade refere-se ao uso do produto na prática médica diária. No entanto, em outras regiões essa distinção não é feita. Para fins do RPBR, quaisquer informações pertinentes sobre eficácia/ efetividade a partir de ensaios clínicos e da prática médica diária devem ser incluídas.

15.2	Março de 2014	Quais informações de eficácia/efetividade devem ser apresentadas na Seção 17.1 (Informações Importantes referentes à Avaliação Inicial de Eficácia/Efetividade) do RPBR?	Além das orientações fornecidas na Seção 3.17.1 do Guia, o DRM pode considerar os seguintes pontos ao apresentar informações sobre eficácia/efetividade na Seção 17.1 do RPBR. O DRM deve apresentar quaisquer informações de eficácia/efetividade sobre indicações aprovadas que sejam relevantes e que corroborem a caracterização do benefício apresentado na Seção 17.3 do RPBR. O conteúdo deve concentrar-se em evidências importantes que fundamentem o benefício do produto. O DRM pode utilizar tabelas, gráficos e/ou descrições narrativas para comunicar tais informações. Veja abaixo exemplos de pontos a serem considerados para informações que podem ser incluídas na Seção 17.1 do RPBR: • Uma declaração sobre a finalidade pretendida e o impacto do produto no(s) resultado(s) de cada indicação aprovada nas populações tratadas, incluindo a natureza do benefício (tratamento diagnóstico, preventivo, sintomático ou modificador da doença). • Evidências incluindo (mas não se limitando a) dados de ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, farmacologia clínica, estudos de resultados relevantes. • Informações descritas no Apêndice E do Guia (Exemplos de Possíveis Fontes de Informações que Podem Ser Usadas na Preparação do RPBR). O DRM também deve considerar os seguintes itens: ○ Evidência de que os benefícios são aplicáveis a subpopulações, por exemplo, populações pediátricas, de idosos, de gestantes, vulneráveis. ○ Informações sobre múltiplos parâmetros de eficácia, onde eles fundamentam a eficácia/efetividade. ○ Evidência de eficácia/efetividade a partir de várias fontes (por exemplo, ensaios controlados por placebo, ensaios com controles ativos, meta-análises, estudos observacionais). ○ Tendências, padrões e/ou evidências de benefícios ou ausência de benefícios em subgrupos importantes.
15.3	Março de 2014	Que novas informações devem ser incluídas na Seção 17.2 (informações recém-identificadas sobre eficácia/efetividade) do RPBR?	Na Seção 17.2 do RPBR, o DRM deve apresentar informações baseadas em dados e em constatações científicas. O que constitui informação nova é a informação de eficácia/efetividade que pode alterar o perfil de benefício conhecido do produto na indicação aprovada. Como tal, o DRM não deve incluir novas informações de eficácia/efetividade que apenas confirmem o que já era conhecido para o produto. O mesmo princípio é aplicável a outras seções do RPBR em que o DRM oferece resumos de novas informações de eficácia/efetividade clinicamente importantes que foram disponibilizadas durante o intervalo coberto pelo RPBR.

			Se novas informações de eficácia/efetividade clinicamente importantes a partir de ensaios clínicos foram incluídas em seções anteriores do RPBR, por exemplo, nas Seções 7, 9.1 ou 13, o DRM deve incluir referências cruzadas à(s) seção(ões) relevante(s), visto que não é necessário duplicar informações apresentadas em outras partes do documento. Portanto, é provável que as seções anteriores incluam novas informações de um cenário de ensaio clínico, e a Seção 17.2 se concentre em novas informações sobre eficácia/efetividade em condições de uso real. Além disso, o DRM deve incluir na Seção 17.2 informações concisas sobre novas indicações aprovadas durante o intervalo de notificação. O DRM deve propiciar um nível de detalhamento suficiente para fundamentar a caracterização do benefício na Seção 17.3 do RPBR.
15.4	Março de 2014	A Seção 3.17.2 do Guia declara: “Novas informações sobre eficácia/efetividade em usos diferentes da(s) indicação(ões) aprovada(s) não devem ser incluídas, a menos que sejam relevantes para a avaliação de benefício-risco na indicação aprovada”. Por favor informe a definição de relevante.	Não é possível definir relevante porque isso é uma questão de julgamento. O DRM deve considerar se as novas informações de eficácia/efetividade relacionadas a uma indicação não aprovada podem ter impacto sobre o perfil de benefício-risco para a(s) indicação(ões) aprovada(s) e, em caso afirmativo, deve resumir as novas informações apropriadamente.
15.5	Março de 2014	O que se entende por principal risco e principal benefício no contexto do RPBR?	Os principais riscos e benefícios são aqueles benefícios e riscos que contribuem de forma importante para a avaliação geral de benefício-risco e podem, não necessariamente, incluir todos os benefícios e riscos importantes incluídos no RPBR, conforme descrito na Seção 3.18.2 do Guia. Os riscos e benefícios específicos que o DRM deve considerar como principais são uma questão de avaliação médica.
15.6	Março de 2014	Existem métodos específicos para realizar uma avaliação de benefício-risco formal quantitativa ou semiquantitativa?	Está além do escopo do Guia oferecer orientações definitivas sobre métodos específicos para realizar uma análise formal quantitativa ou semiquantitativa. Se o DRM oferecer uma avaliação formal quantitativa ou semiquantitativa da relação benefício-risco, o DRM deve incluir um resumo dos métodos analíticos utilizados.
15.7	Março de 2014	O RPBR pode incluir uma avaliação de benefício-risco no contexto da bula local?	Em geral, o DRM deve realizar a avaliação de benefício-risco no contexto da informação de referência do produto aplicável para o RPBR. O Guia prevê que o DRM use as informações regionais do produto como documento de referência. Como tal, o Guia não exclui a possibilidade de uma avaliação de benefício-risco no contexto de uma bula local, o que provavelmente ocorreria a pedido de uma autoridade regulatória específica para um produto específico. O DRM pode oferecer a avaliação dentro de uma subseção adequada do RPBR ou como um apêndice.