

**DIRETRIZ TRIPARTITE HARMONIZADA DA ICH**

**RELATÓRIO PERIÓDICO DE AVALIAÇÃO DE RISCO DE  
BENEFÍCIO (RPBR) E2C(R2)**

Versão atual *da Etapa 4*

datada de 17 de dezembro de 2012

*Esta Diretriz foi desenvolvida pelo Grupo de Trabalho de Especialistas da ICH apropriado e foi submetida à consulta das partes reguladoras, de acordo com o Processo da ICH. Na Etapa 4 do Processo, a minuta final é recomendada para adoção pelos órgãos reguladores da União Europeia, do Japão e dos EUA.<sup>1</sup>*

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

---

<sup>1</sup> À época da publicação deste guia, a representação de reguladores na ICH era somente por parte da União Europeia, Japão e EUA. A adoção de guias é um compromisso firmado pelos reguladores à medida que se tornam membros da ICH.

## E2C(R2)

### Histórico do documento

Primeira codificação	Histórico	Data	Nova codificação <b>Novembro de 2005</b>
----------------------	-----------	------	---

#### **Diretrizes originadoras: Gerenciamento de dados de segurança clínica: Relatórios periódicos de atualização de segurança para medicamentos comercializados**

E2C	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Etapas</i> 2 e liberação para consulta pública.	30 de novembro 1995	E2C
E2C	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Etapas</i> 4 e recomendação de adoção para os três órgãos reguladores da ICH.	6 de novembro 1996	E2C

#### **Adendo às Diretrizes originadoras**

V1	Aprovação do Adendo pelo Comitê Diretor na <i>Etapas</i> 2 e liberação para consulta pública.	11 de setembro 2002	em E2C(R1)
E2C Adendo	Aprovação do Adendo pelo Comitê Diretor na <i>Etapas</i> 4 e recomendação de adoção para os três órgãos reguladores da ICH.  O Comitê Diretor concordou que esse documento (provisoriamente chamado de V1) seria um adendo ao E2C.	6 de fevereiro 2003	em E2C(R1)
E2C(R1)	A Diretriz principal foi renomeada para E2C(R1), pois o Adendo foi incorporado à Diretriz originadora.	Novembro de 2005	E2C(R1)
E2C(R2)	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Etapas</i> 2 e liberação para consulta pública.	20 de fevereiro 2012	E2C(R2)

#### **Versão atual da *Etapas* 4**

E2C(R2)	Aprovação pelo Comitê Diretor na <i>Etapas</i> 4 e recomendação de adoção para os três órgãos reguladores da ICH.	15 de novembro 2012	E2C(R2)
E2C(R2)	Retificação do último ponto da Seção 1.4 na página 5 para remover referências desnecessárias	17 de dezembro 2012	E2C(R2)

**Aviso legal:** Este documento é protegido por direitos autorais e pode ser usado, reproduzido, incorporado a outros trabalhos, adaptado, modificado, traduzido ou distribuído sob uma licença pública, desde que os direitos autorais da ICH sobre o 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 que as alterações foram feitas ou baseadas no documento original. Deve-se evitar qualquer impressão de que a adaptação, modificação ou tradução do documento original seja endossada ou patrocinada pela ICH.

O documento é fornecido "no estado em que se encontra", sem qualquer tipo de garantia. Em nenhum caso a ICH ou os autores do documento original serão responsáveis por qualquer reivindicação, dano ou outra responsabilidade decorrente do uso do documento.

As permissões mencionadas acima não se aplicam ao conteúdo fornecido por terceiros. Portanto, para documentos em que os direitos autorais pertencem a terceiros, a permissão para reprodução deve ser obtida com o detentor dos direitos autorais.

## Diretriz Tripartite Harmonizada da ICH

Tendo alcançado a Etapa 4 do Processo ICH na reunião do Comitê Diretor do ICH em 15 de novembro de 2012, esta Diretriz é recomendada para adoção para as três partes reguladoras da ICH

### ÍNDICE DE CONTEÚDO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
1.1 Histórico .....	11
1.2 Objetivos .....	12
1.3 Escopo do RPBR .....	13
1.4 Relação do RPBR com outros documentos da ICH .....	14
<b>2. PRINCÍPIOS GERAIS .....</b>	<b>14</b>
2.1 RPBR único para uma substância ativa.....	14
2.2 RPBR para produtos de associação de dose fixa.....	15
2.3 Produtos fabricados e/ou comercializados por mais de uma empresa.....	15
2.4 Informação de Referência.....	15
2.5 Nível de detalhe no RPBR.....	16
2.6 Eficácia/Efetividade .....	16
2.7 Avaliação de risco e benefício.....	16
2.8 Periodicidade e Data de Fechamento dos Dados do RPBR.....	17
2.8.1 Data de Nascimento Internacional e Data de Fechamento dos Dados.....	17
2.8.2 Gerenciamento de diferentes frequências de submissão do RPBR .....	17
2.8.3 Intervalo de tempo entre a Data de Fechamento de Dados e o envio.....	19
2.9 Formato e apresentação do RPBR.....	19
2.9.1 Formato .....	19
2.9.2 Apresentação .....	20
<b>3. ORIENTAÇÃO SOBRE O CONTEÚDO DO RPBR .....</b>	<b>21</b>
3.1 Introdução.....	22
3.2 Status da Autorização de Comercialização no Mundo .....	22
3.3 Ações Tomadas no Intervalo do Relatório por Motivos de Segurança .....	22
3.4 Alterações nas Informações de Referência de Segurança .....	23
3.5 Exposição Estimada e Padrões de Uso .....	23
3.5.1 Exposição cumulativa de sujeitos em ensaios clínicos.....	24
3.5.2 Exposição de Pacientes Cumulativa e no Intervalo Proveniente da Experiência de Comercialização.....	24

3.6 Dados em Tabulações Resumidas .....	25
3.6.1 <i>Informações de Referência</i> .....	25
3.6.2 <i>Tabulações Resumidas Cumulativas de Eventos Adversos Graves de Ensaio Clínico</i> ...	25
3.6.3 <i>Tabulações Resumidas Cumulativas e no Intervalo provenientes de Fontes de Dados da Pós-Comercialização</i> .....	26
3.7 Resumos de Achados Significativos de Segurança provenientes de Ensaios Clínicos durante o Intervalo do Relatório .....	27
3.7.1 <i>Estudos clínicos concluídos</i> .....	27
3.7.2 <i>Estudos clínicos em andamento</i> .....	28
3.7.3 <i>Acompanhamento de longo prazo</i> .....	28
3.7.4 <i>Outro Uso Terapêutico do Produto Medicinal</i> .....	28
3.7.5 <i>Novos Dados de Segurança relacionados a Terapias de associação fixa</i> .....	28
3.8 Achados provenientes de estudos não-intervencionistas.....	28
3.9 Informações provenientes de outros ensaios clínicos e fontes .....	28
3.9.1 <i>Outros estudos clínicos</i> .....	29
3.9.2 <i>Erros de medicação</i> .....	29
3.10 Dados Não-Clínicos.....	29
3.11 Literatura .....	29
3.12 Outros Relatórios Periódicos .....	29
3.13 Falta de eficácia em estudos clínicos controlados .....	29
3.14 Informações de Última Hora .....	30
3.15 Visão geral dos sinais: novos, em andamento ou encerrados .....	30
3.16 Avaliação de Sinais e Riscos .....	31
3.16.1 <i>Resumo das Preocupações de Segurança</i> .....	32
3.16.2 <i>Avaliação de sinais</i> .....	32
3.16.3 <i>Avaliação de riscos e novas informações</i> .....	33
3.16.4 <i>Caracterização dos Riscos</i> .....	34
3.16.5 <i>Eficácia da Minimização de Riscos (se aplicável)</i> .....	35
3.17 Avaliação de benefícios.....	35
3.17.1 <i>Informações Importantes sobre a Eficácia/Efetividade Inicialmente Identificadas</i> .....	35
3.17.2 <i>Informações Recém-Identificadas sobre Eficácia/Efetividade</i> .....	35
3.17.3 <i>Caracterização dos Benefícios</i> .....	35
3.18 Análise Integrada de Risco e Benefício para Indicações Aprovadas.....	36
3.18.1 <i>Contexto benefício-risco - necessidade médica e alternativas importantes</i> .....	36
3.18.2 <i>Avaliação da Análise de Benefício-Risco</i> .....	36
3.19 Conclusões e Ações.....	37
3.20 Apêndices do RPBR.....	37

<b>4.</b>	<b>APÊNDICES DESTA DIRETRIZ.....</b>	<b>38</b>
-----------	--------------------------------------	-----------

## 1. INTRODUÇÃO

O Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR, do inglês *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* - PBRER) descrito nesta Diretriz tem como objetivo ser um padrão comum para relatórios periódicos de avaliação benefício-risco de produtos comercializados (incluindo medicamentos aprovados que estão sendo estudados) entre as regiões da ICH.

Esta Diretriz define o formato e o conteúdo recomendados de um RPBR e fornece um esboço dos pontos a serem considerados em sua preparação e apresentação.

As definições de muitos termos técnicos usados na Diretriz estão incluídas em um glossário (Apêndice A); a primeira menção de um termo na Diretriz é identificada com um asterisco (\*).

### 1.1 Histórico

Quando um novo medicamento é aprovado para comercialização, a demonstração de segurança e eficácia geralmente se baseia em dados de um número limitado de pacientes, muitos deles estudados sob condições controladas de estudos randomizados. Frequentemente, subgrupos de maior risco e pacientes com doenças concomitantes que exigem o uso de outros medicamentos são excluídos dos estudos clínicos, e os dados de tratamento de longo prazo são limitados. Além disso, os pacientes em estudos são monitorados de perto quanto à evidência de eventos adversos. Na prática clínica, o monitoramento é menos intensivo, uma gama mais ampla de pacientes é tratada (idade, comorbidades, medicamentos, anormalidades genéticas) e podem ser observados eventos raros demais para ocorrerem em estudos clínicos (por exemplo, lesão hepática grave). Esses fatores fundamentam a necessidade de uma análise contínua das informações relevantes sobre segurança, eficácia e efetividade<sup>2</sup> 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.

A Diretriz ICH E2C, *Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs* (Gerenciamento de dados de segurança clínica: Relatórios periódicos de atualização de segurança para medicamentos comercializados), alcançou a Etapa 4 em 1996 e tinha como objetivo harmonizar os requisitos de relatórios periódicos para as autoridades regulatórias e fornecer, em um formato comum, a experiência mundial de segurança de intervalo de um medicamento em momentos definidos após a aprovação. Naquela época, o foco do Relatório Periódico de Atualização de Segurança (PSUR, do inglês *Periodic Safety Update Report*) estava nas novas informações de segurança relevantes no contexto da exposição do paciente, para determinar se eram necessárias alterações nas Informações de Referência de Segurança \* (RSI, do inglês *Reference Safety Information*) a fim de otimizar o uso seguro contínuo do produto. A Diretriz foi revisada em 2003 para fornecer os esclarecimentos, a orientação e a flexibilidade necessários.

Desde então, o ambiente de farmacovigilância evoluiu, o que levou a uma reavaliação da função do PSUR no espectro de documentos de segurança enviados às autoridades regulatórias. Essa reavaliação destacou vários fatores que levaram ao consenso para revisão e reorientação da Diretriz, a fim de aumentar sua utilidade à luz dos avanços no campo:

- Progresso significativo na tecnologia e na ciência da farmacovigilância, incluindo o envio eletrônico de Relatórios de Segurança de Casos Individuais (ICSRs, do inglês *Individual Case Safety Reports*) às autoridades regulatórias, técnicas automatizadas de mineração de dados e maior atenção à avaliação benefício-risco;
- Maior ênfase no planejamento proativo e documentado do gerenciamento de riscos;

---

<sup>2</sup> Os termos eficácia e efetividade não são padronizados e têm significados diferentes em algumas regiões. Consulte a Seção 2.6

- Reconhecimento cada vez maior de que uma avaliação significativa de novas informações importantes sobre riscos deve ser realizada no contexto dos benefícios de um medicamento; e
- Sobreposição no conteúdo das Diretrizes ICH relacionadas à documentação de farmacovigilância.

Conforme observado acima, o objetivo principal do PSUR era fornecer um quadro abrangente da segurança dos medicamentos aprovados. Com o reconhecimento de que a avaliação do risco de um medicamento é mais significativa quando considerada à luz de seus benefícios, o relatório proposto daria mais ênfase aos benefícios do que o PSUR, principalmente quando as estimativas de risco sofrem alterações importantes. Nesses casos, será necessário fazer uma avaliação geral explícita do benefício-risco. Consequentemente, o nome do relatório proposto é "Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco" (RPBR, ou PBRE, do inglês *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*). O RPBR também daria mais ênfase ao conhecimento cumulativo sobre um medicamento, ao mesmo tempo em que manteria o foco em novas informações.

Uma avaliação formal do benefício é o novo recurso do RPBR; no entanto, reconhece-se que uma discussão concisa do benefício geralmente será suficiente, a menos que o perfil de segurança ou de benefício-risco tenha se alterado significativamente durante o intervalo do relatório. Assim, o nível de detalhes fornecidos em determinadas seções do RPBR (por exemplo, avaliação dos dados de segurança e eficácia, avaliação dos sinais de segurança\* e avaliação do benefício-risco) deve ser proporcional aos riscos importantes conhecidos ou emergentes do medicamento e às evidências de benefícios importantes emergentes.

Como o escopo do RPBR foi ampliado para incluir benefícios e segurança, as informações de referência para o relatório também precisam levar em conta esse novo fator. Em geral, é impraticável para os Detentores de Registro de Medicamentos (DRM) ter uma fonte de informações de referência que:

- Abranja todos os parâmetros que contribuem para a avaliação de benefício-risco (ou seja, benefício, eficácia/efetividade, indicação(ões) e informações de segurança);
- Seja comum a todas as regiões do ICH; e
- Aborde todas as circunstâncias (por exemplo, genéricos, produtos licenciados apenas em um país).

Portanto, esta Diretriz propõe opções mais práticas que os DRM podem considerar ao selecionar as informações de segurança mais adequadas sobre o produto para o RPBR. Essas propostas incorporam o conceito original do ICH E2C de informações de referência de segurança (por exemplo, o *Company Core Safety Information* \* [CCSI]), com o acréscimo das indicações aprovadas para o produto. Essas informações de referência do produto podem ser o *Company Core Data Sheet* \* (CCDS) ou outro documento proposto pelo DRM (consulte a Seção 2.4).

As informações importantes sobre eficácia e efetividade inicialmente identificadas resumidas na Seção 17.1 do RPBR formarão a base (ou "referência") para a avaliação de benefícios, independentemente das informações de referência sobre o produto usadas pelo DRM.

A frequência de submissão de relatórios às autoridades regulatórias está sujeita a requisitos regulatórios nacionais ou regionais e pode ser diferente, dependendo de vários fatores. A Diretriz inclui orientações sobre o gerenciamento de diferentes frequências de envio de RPBRs em diferentes regiões.

Um dos fatores motivadores por trás da revisão da Diretriz ICH E2C(R1) foi o desejo de aumentar a eficiência, diminuindo a duplicação de esforços necessários para a preparação de vários documentos regulatórios. Essa Diretriz foi desenvolvida, portanto, de modo que as seções correspondentes do RPBR, do Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do medicamento sob investigação (DSUR, do inglês *Development Safety Update Report*, ICH E2F) e da especificação de segurança de um plano de gerenciamento de risco (ICH E2E) possam ter conteúdo idêntico. (Consulte também a Seção 1.4, Relação do RPBR com outros documentos da ICH).

## 1.2 Objetivos

O principal objetivo de um RPBR é apresentar uma análise abrangente, concisa e crítica de informações novas ou emergentes sobre os riscos do medicamento e sobre seus benefícios nas indicações aprovadas, para permitir uma avaliação do perfil benefício-risco geral do produto. O RPBR deve conter uma

avaliação das novas informações relevantes para o medicamento que se tornaram disponíveis para o DRM durante o intervalo do relatório, no contexto das informações cumulativas por meio do:

- Resumo de novas informações de segurança relevantes que possam ter impacto no perfil benefício-risco do medicamento;
- Resumo de qualquer nova informação importante sobre eficácia/efetividade que tenha se tornado disponível durante o intervalo do relatório;
- Exame se as informações obtidas pelo DRM durante o intervalo do relatório estão de acordo com o conhecimento prévio do perfil de benefícios e riscos do medicamento; e
- Quando surgirem novas informações importantes sobre segurança, condução de uma avaliação benefício-risco integrada para as indicações aprovadas.

Quando apropriado, o RPBR deve incluir ações propostas para otimizar o perfil de benefício-risco.

Informações urgentes de segurança devem ser relatadas por meio do mecanismo apropriado; o RPBR não deve ser usado para fornecer a notificação inicial de novas informações significativas de segurança ou para fornecer os meios pelos quais novas preocupações de segurança\* são detectadas.

### 1.3 Escopo do RPBR

O foco principal de cada RPBR é a avaliação de novas informações de segurança relevantes das fontes de dados disponíveis<sup>3</sup>, colocadas no contexto de qualquer informação pertinente de eficácia/efetividade que possa ter se tornado disponível desde a Data de Nascimento Internacional \* (IBD, do inglês *International Birth Date*), a data da primeira autorização de comercialização em qualquer país do mundo, ou a Data de Nascimento Internacional do Desenvolvimento (DIBD, do inglês *Development International Birth Date*), a data da primeira autorização para a realização de um estudo clínico intervencionista em qualquer país<sup>4</sup>. Todas as novas informações pertinentes de segurança e eficácia/efetividade descobertas durante o intervalo do relatório<sup>4</sup> devem ser discutidas nas seções apropriadas do RPBR.

Para os fins desta Diretriz, as fontes de informação disponíveis referem-se aos dados relativos à(s) substância(s) ativa(s) incluída(s) no medicamento ou ao medicamento aos quais se pode razoavelmente esperar que o DRM tenha acesso e que sejam relevantes para a avaliação da segurança ou do perfil benefício-risco (ver também o Apêndice E, Exemplos de possíveis fontes de informação que podem ser usadas na preparação do RPBR). Por exemplo, pode haver menos informações disponíveis para o DRM com relação a um produto genérico em comparação com um produto para o qual o DRM é o inovador, e apenas uma notificação publicada pode estar acessível para um estudo clínico não patrocinado pelo DRM. Por outro lado, para um estudo clínico patrocinado pelo DRM, o próprio detentor do registro terá acesso aos dados do paciente para a avaliação do benefício-risco do produto. Quando desejado pelo DRM, uma lista das fontes de informação usadas para preparar o RPBR pode ser fornecida como um apêndice ao relatório.

O RPBR deve incluir o conhecimento cumulativo do produto e, ao mesmo tempo, manter o foco em novas informações, ou seja, a avaliação geral de segurança e a avaliação integrada de benefício-risco levarão em conta as informações cumulativas. Como o desenvolvimento clínico de um medicamento frequentemente continua após a aprovação de comercialização, as informações relevantes de estudos pós-comercialização ou ensaios clínicos em indicações ou populações não aprovadas também devem ser incluídas no RPBR. Da mesma forma, como o conhecimento sobre a segurança de um medicamento pode ser derivado da avaliação de dados associados a usos diferentes da(s) indicação(ões) aprovada(s), esse conhecimento seria refletido na avaliação de risco, quando relevante e apropriado.

---

<sup>3</sup> Para os fins deste documento, os termos "autorização" e "autorizado" referem-se a estudos clínicos e os termos "aprovação" e "aprovado" referem-se a pedidos de comercialização.

<sup>4</sup> Esta Diretriz não deve servir para limitar o escopo das informações a serem fornecidas na avaliação benefício-risco de um medicamento. Consulte as leis e os regulamentos aplicáveis nos países e regiões em que o RPBR será apresentado.



## 1.4 Relação do RPBR com outros documentos da ICH

Atualmente, alguns países e regiões do ICH aceitam o envio de tipos separados de relatórios periódicos para atender às exigências nacionais e regionais no período pós-aprovação: o PSUR (ICH Guideline E2C(R1)) para relatórios periódicos sobre a segurança de medicamentos aprovados, o DSUR (ICH Guideline E2F) para relatórios periódicos sobre a segurança de medicamentos que permanecem em desenvolvimento clínico e o componente de especificação de segurança do ICH Guideline E2E que pode ser submetido no momento da solicitação de comercialização e/ou na submissão do do PSUR para auxiliar no planejamento das atividades de farmacovigilância. Como esses documentos têm diferentes propósitos regulatórios, diferentes periodicidades e podem ser revisados por diferentes divisões dentro de uma única autoridade regulatória, cada documento precisa ser completo por si só - um documento abrangente que possa ser independente.

No entanto, a sobreposição e as inconsistências entre o conteúdo do DSUR, do PSUR e da especificação de segurança podem levar a ineficiências na produção dos documentos pelo DRM.

### Abordagem modular

Esta Diretriz visa a facilitar a flexibilidade, incentivando o uso de seções individuais que sejam comuns a mais de um relatório - "módulos" que podem ser usados por diferentes autoridades reguladoras e para diferentes fins. Portanto, o RPBR foi desenvolvido de forma que o conteúdo de várias seções possa ser usado para seções de outros documentos como base para uma abordagem modular. Por exemplo, se o DIBD de um DSUR para um medicamento estiver alinhado ao IBD do RPBR para o mesmo produto, conforme sugerido no ICH E2F, o conteúdo de várias seções do DSUR também poderá ser usado no RPBR quando as Datas de Fechamento dos Dados (DLP, do inglês *Data Lock Points*) forem os mesmos, ou seja, quando cada relatório cobrir um intervalo de um ano com base na IBD.

O Apêndice D desta Diretriz lista as seções do RPBR que podem ser compartilhadas com o DSUR (ICH E2F) ou com a especificação de segurança de um plano de gerenciamento de risco (ICH E2E), se apropriado.

O uso de seções comuns no RPBR, no DSUR e na especificação de segurança como uma abordagem modular tem várias vantagens:

- Maximiza a utilidade dos módulos em vários documentos regulatórios;
- Promove a consistência entre o RPBR, o DSUR e a especificação de segurança;
- Evita a duplicação desnecessária de esforços;
- Espera-se que melhore a eficiência dos DRM na preparação desses documentos;
- Facilita a utilização flexível das seções (módulos) existentes quando, por exemplo, o RPBR abrange diferentes intervalos de tempo ou precisa ser apresentado em momentos diferentes a várias autoridades diferentes. Nessas circunstâncias, somente os módulos que incluem novas informações ou novas avaliações precisariam ser atualizados ao enviar o RPBR.

Embora atualmente esteja fora do escopo do ICH E2C(R2), prevê-se que a abordagem modular proposta, baseada em seções comuns em vários documentos, facilitará o desenvolvimento de módulos eletrônicos para uso em futuras submissões regulatórias.

## 2. PRINCÍPIOS GERAIS

### 2.1 RPBR único para uma substância ativa

O RPBR deve fornecer informações sobre todas as indicações, formas farmacêuticas e posologias aprovadas para a substância ativa, com uma única DLP. Em algumas circunstâncias, será apropriado apresentar dados por indicação, forma farmacêutica, posologia ou população (por exemplo, crianças versus adultos) na(s) seção(ões) relevante(s) do RPBR. Em casos excepcionais, o envio de RPBRs separados pode ser apropriado, por exemplo, uma substância ativa usada em duas formulações para administração sistêmica e tópica em indicações totalmente diferentes. Nesses casos, as autoridades regulatórias devem ser notificadas e sua concordância deve ser obtida, de preferência no momento da

aprovação.

## 2.2 RPBR para produtos de associação de dose fixa

Para associações de substâncias também comercializadas individualmente, as informações da associação fixa podem ser relatadas em um RPBR separado ou incluídas como apresentações separadas no relatório de uma das substâncias individuais, dependendo das circunstâncias. A listagem de RPBRs relacionados é considerada importante.

## 2.3 Produtos fabricados e/ou comercializados por mais de uma empresa

Cada DRM é responsável pelo envio de RPBRs de seus próprios produtos.

Quando as empresas estão envolvidas em relações contratuais (por exemplo, licenciadora-licenciada), as respectivas responsabilidades pela preparação e envio do RPBR às autoridades regulatórias devem ser claramente especificadas no acordo por escrito.

Quando os dados recebidos de uma(s) empresa(s) parceira(s) puderem contribuir significativamente para a segurança, benefício e/ou análise benefício-risco e influenciarem as informações do produto da empresa relatora, esses dados devem ser incluídos e discutidos no RPBR.

## 2.4 Informação de Referência

Um dos objetivos de um RPBR é avaliar se as informações obtidas durante o intervalo do relatório estão de acordo com o conhecimento prévio sobre o perfil benefício-risco do produto e indicar se devem ser feitas alterações na referência de informação sobre segurança do produto. Ter uma fonte de referência de informações que possa ser aplicada nas três regiões da ICH facilitaria uma abordagem prática, eficiente e consistente para a avaliação de benefício-risco e tornaria o RPBR um relatório único aceito em todos os países e regiões.

As informações de referência de segurança para o RPBR incluem componentes de "segurança principal" e "indicações aprovadas". Para facilitar a avaliação do benefício e do benefício-risco por indicação nas seções de avaliação do RPBR, o Documento de informação de referência do produto deve listar todas as indicações aprovadas nos países ou regiões da ICH. É provável que essas indicações também sejam aplicáveis em outros países ou regiões. Entretanto, quando o RPBR também for apresentado a outros países nos quais existam indicações adicionais aprovadas localmente, essas indicações poderão ser adicionadas à informação de referência do produto ou tratadas como um apêndice ou apêndices regionais, conforme considerado mais apropriado pelo DRM. A base para a avaliação do benefício deve ser a informação importante sobre a eficácia/efetividade inicialmente identificada resumida na Seção 17.1 do RPBR.

As seguintes opções possíveis podem ser consideradas pelos DRMs na seleção das informações de referência do produto mais adequadas para um RPBR:

- *Company Core Data Sheet*

De acordo com as recomendações do ICH E2C(R1), é prática comum dos DRM prepararem seu próprio CCDS, que inclui seções relacionadas à segurança, indicações, dosagem, farmacologia e outras informações sobre o produto medicinal. As principais informações de segurança contidas na CCDS são chamadas de CCSI (do inglês *Company Core Safety Information*). Uma opção prática é que os DRM usem a última CCDS em vigor no final do intervalo do relatório como informação de referência de segurança tanto para as seções de risco do RPBR quanto para as principais indicações aprovadas para as quais o benefício é avaliado.

Quando a CCDS de um medicamento não contiver informações sobre as indicações aprovadas, o DRM deve especificar claramente qual documento é usado como informação de referência para as indicações aprovadas no RPBR.

- Outras opções de informação de referência do produto

Quando não há CCDS ou CCSI para um produto, por exemplo, quando o produto é aprovado em apenas um país ou região, ou para produtos estabelecidos/genéricos no mercado há muitos anos, o DRM deve especificar claramente as informações de referência que estão sendo usadas. Isso pode incluir informações nacionais ou regionais sobre o produto, como o *US Package Insert* (USPI) ou o Resumo das Características do Produto (SmPC, do inglês *Summary of product characteristics*) europeu, ou o folheto informativo japonês, conforme apropriado. A base para a avaliação do benefício deve ser a informação importante sobre a eficácia/efetividade inicialmente identificada resumida na Seção 17.1 do RPBR.

Quando as informações de referência para indicações aprovadas forem um documento separado da RSI, a versão atual no DLP do RPBR deve ser incluída no Apêndice 1.

O DRM deve avaliar continuamente se é necessária alguma revisão da informação de referência de segurança/RSI do produto, sempre que novas informações de segurança forem obtidas durante o intervalo do relatório. As alterações significativas na informação de referência de segurança/RSI feitas durante o intervalo devem ser descritas na Seção 4 do RPBR ("Alterações na Informação de Referência de Segurança") e incluir:

- mudanças quanto a contraindicações, seções de advertências/precauções do RSI;
- inclusão de reações adversas ao medicamento (RAM) e interações;
- inclusão de novas informações importantes sobre o uso nos casos de superdose; e
- remoção de uma indicação ou outras restrições, por razões de segurança ou falta de eficácia.

Mudanças significativas no RSI feitas após a DLP, mas antes do envio do RPBR, devem ser incluídas na Seção 14 do relatório (Informações de última hora), se possível.

Se estipulado pelos requisitos regionais aplicáveis, o DRM deve fornecer, em um apêndice regional, informações sobre quaisquer modificações propostas, em andamento ou finalizadas para as informações do produto nacional ou local autorizado.

## 2.5 Nível de detalhe no RPBR

O nível de detalhes fornecidos em determinadas seções do RPBR deve depender dos benefícios e riscos importantes conhecidos ou emergentes do medicamento. Essa abordagem é aplicável às seções do RPBR em que há avaliação de dados de segurança, dados de eficácia/efetividade, sinais de segurança e benefício-risco. Portanto, a extensão das informações fornecidas em tais seções do RPBR variará entre os RPBRs individuais.

Por exemplo, quando houver novas informações importantes sobre segurança, deve ser incluída uma apresentação detalhada dessas informações, além das informações relevantes sobre benefícios, a fim de facilitar uma análise robusta de benefício-risco. Por outro lado, quando poucas informações novas e importantes sobre segurança estiverem disponíveis durante o intervalo do relatório, um resumo conciso das informações básicas sobre benefícios deve ser suficiente, e a avaliação de benefício-risco consistiria principalmente em uma avaliação dos dados de segurança atualizados do intervalo.

## 2.6 Eficácia/Efetividade

Para fins desta Diretriz, devem ser relatadas evidências sobre os benefícios em estudos clínicos e na prática médica diária. Como os termos não são harmonizados em todas as regiões, os termos "eficácia/efetividade" são usados nesta Diretriz para esclarecer que as informações de estudos clínicos e da prática médica diária estão dentro do escopo das informações sobre benefícios a serem incluídas no RPBR. Em algumas regiões, a eficácia refere-se à evidência de benefício de estudos clínicos controlados, enquanto a efetividade implica o uso na prática médica cotidiana. Por outro lado, em outras regiões, essa distinção não é feita.

## 2.7 Avaliação de risco e benefício

Quando um medicamento é aprovado para comercialização, chega-se à conclusão de que, quando usado de acordo com as informações aprovadas sobre o produto, seus benefícios superam os riscos. À medida que novas informações sobre o medicamento surgem durante a experiência de comercialização, a avaliação de benefício-risco deve ser realizada para determinar se os benefícios continuam a superar os riscos e para considerar se é necessário tomar medidas para melhorar a relação benefício-risco por meio de atividades de minimização de riscos, por exemplo, alterações na bula, comunicações com os prescritores ou outras medidas.

## 2.8 Periodicidade e Data de Fechamento dos Dados do RPBR

### 2.8.1 Data de Nascimento Internacional e Data de Fechamento dos Dados

Cada medicamento deve ter uma IBD: a IBD é a data da primeira aprovação de comercialização de qualquer produto que contenha a substância ativa concedida a qualquer empresa em qualquer país do mundo. Quando um relatório contém informações sobre diferentes formas farmacêuticas, formulações ou usos (indicações, vias e/ou populações), a data da primeira aprovação de comercialização para qualquer uma das várias autorizações devem ser considerada como a IBD e, portanto, determinar o DLP para fins do RPBR. A DLP é a data designada como limite para os dados a serem incluídos em um RPBR. Por meio de RPBRs preparados com DLPs harmonizados com base em um IBD comum, as mesmas informações atualizadas de segurança e benefício-risco podem ser analisadas globalmente por diferentes autoridades regulatórias.

Quando um RPBR separado é preparado para um produto de associação de dose fixa (consulte a Seção 2.2), a DLP para esse RPBR pode ser baseada na IBD mais antiga de uma das substâncias ativas da associação ou na IBD da primeira aprovação de comercialização em qualquer lugar do mundo para a associação de dose fixa.

Quando o desenvolvimento clínico de um medicamento continua após a aprovação de comercialização, se desejado pelo patrocinador/DRM, o início do intervalo de relatório DSUR pode ser sincronizado com o ciclo do IBD, de modo que tanto o DSUR quanto o RPBR possam ser preparados ao mesmo tempo, usando a mesma DLP. Essa abordagem facilitará o uso das seções/módulos comuns propostos para o RPBR e o DSUR quando ambos forem enviados anualmente (consulte o Apêndice D).

### 2.8.2 Gerenciamento de diferentes frequências de submissão do RPBR

A necessidade de envio de um RPBR e a frequência de envio de relatórios às autoridades regulatórias estão sujeitas às exigências regulatórias nacionais ou regionais e, normalmente, dependem de fatores como datas de aprovação, tempo de comercialização do produto e grau de conhecimento do perfil de benefício-risco do produto. O formato e o conteúdo do RPBR devem ser aplicados a relatórios periódicos que abrangem períodos de 6 meses ou mais. Depois que um medicamento tiver sido comercializado por vários anos, a regulamentação nacional ou regional poderá permitir que a frequência de apresentação seja estendida para intervalos de tempo mais longos, por exemplo, mais de um ano para produtos considerados de perfil estabelecido e aceitável ou de baixo risco; no entanto, RPBRs mais frequentes podem continuar a ser exigidos em outras regiões. Como resultado, os DRMs podem se deparar com os seguintes cenários:

- Os RPBRs podem ser exigidos em cronogramas de submissão semestrais, anuais e em menor frequência simultaneamente em diferentes regiões.
- Mudanças na frequência de relatórios também podem ser aplicadas quando inclusões importantes ou alterações no uso clínico são aprovadas (por exemplo, nova(s) indicação(ões) e/ou nova(s) população(ões)). Nessas circunstâncias, é possível que o intervalo do relatório seja reduzido, mesmo para produtos mais antigos com uma frequência de submissão de RPBR anteriormente reduzida.
- Um RPBR *ad hoc* pode ser solicitado por uma autoridade reguladora (consulte a Seção 2.8.2.1 desta Diretriz).

Independentemente da duração do intervalo coberto pelo relatório:

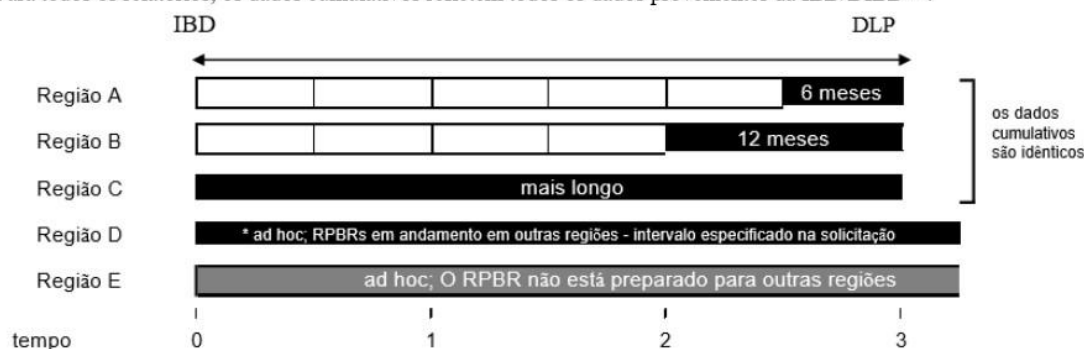
- Cada RPBR deve ser independente e refletir informações novas e cumulativas atualmente disponíveis para o DRM.

- Os órgãos reguladores normalmente aceitam o uso da IBD para determinar a DLP para RPBRs. Quando as exigências nacionais ou regionais forem diferentes, o DRM pode desejar discutir com a autoridade regulatória relevante. O uso de uma única IBD e DLP harmonizadas para cada produto é importante para reduzir a carga de trabalho envolvida na preparação de RPBRs e respeita o objetivo original do RPBR: preparar um único resumo mundial sobre um produto que possa ser submetido a diferentes autoridades regulatórias.
- Para produtos recém-aprovados, aplica-se uma periodicidade de 6 meses em muitas regiões, pelo menos nos primeiros 2 anos após a aprovação.
- Para RPBRs enviados em uma base rotineira/regular, os relatórios devem se basear em dados cumulativos, com conjuntos de dados de intervalo de 6 meses ou múltiplos disso.
- É provável que as seções que fornecem informações de intervalo precisem ser atualizadas a cada RPBR, e o conteúdo usado no RPBR anterior pode ser revisado e reutilizado nas seções em que não surgiram novas informações desde a preparação do último RPBR, se apropriado. Após a revisão, pode ser determinado que as seções que fornecem avaliação de dados cumulativos talvez não precisem ser atualizadas se o conteúdo permanecer atualizado com as informações atuais. Veja a Figura 1.
- Nas situações em que um DRM estiver preparando RPBRs semestrais e anuais para diferentes autoridades reguladoras, a autoridade reguladora que exigir um RPBR em um ciclo de seis meses poderá aceitar RPBRs que contenham dados de intervalos de 12 meses. Veja a Figura 2. Os DRMs devem discutir a aceitabilidade dessa abordagem com a(s) autoridade(s) regulatória(s) relevante(s).

**Figura 1: Submissão de RPBRs Baseados na Mesma Data de Fechamento dos Dados, com Vários Períodos de Relatório.**

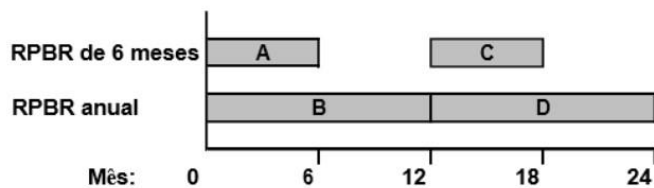
O sombreamento indica o período dos dados de intervalo.

Para todos os relatórios, os dados cumulativos refletem todos os dados provenientes da IBD/DIBD\*\*.



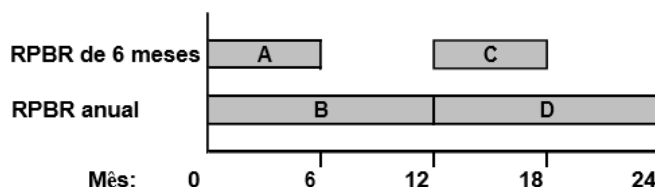
\* Atualizar os dados cumulativos e de intervalo mais recentes, conforme apropriado

\*\*Tabulação dos Estudos Clínicos Resumida Cumulativa de Eventos Adversos Graves & dados de Exposição nos Estudos Clínicos apenas

**Figura 2: Submissão 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.

**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.

### 2.8.2.1 RPBR *ad hoc* (“por uma razão específica”)

Os RPBRs *ad hoc* são relatórios fora dos requisitos de relatórios de rotina e podem ser solicitados por algumas autoridades regulatórias. Quando um relatório *ad hoc* é solicitado e um RPBR não é preparado há vários anos, é provável que um relatório completamente novo precise ser preparado pelo DRM.

### 2.8.3 Intervalo de tempo entre a Data de Fechamento de Dados e o envio

Como resultado do escopo ampliado do RPBR, o intervalo de tempo entre a DLP e a submissão dos RPBRs deve ser o seguinte:

- RPBRs que cobrem intervalos de 6 ou 12 meses: dentro de 70 dias corridos;
- RPBRs que cobrem intervalos superiores a 12 meses: dentro de 90 dias corridos;
- RPBRs *ad hoc*: 90 dias corridos, a menos que especificado de outra forma na solicitação *ad hoc*.

O dia da DLP é o dia 0 do intervalo de 70 ou 90 dias corridos entre a DLP e a submissão do relatório. Quando os requisitos nacionais ou regionais forem diferentes dos mencionados acima, o DRM deverá discutir o cronograma de envio com a autoridade regulatória relevante.

## 2.9 Formato e apresentação do RPBR

### 2.9.1 Formato

O formato e o conteúdo recomendados do RPBR, incluindo o índice, a numeração das seções e o

conteúdo de cada seção, estão descritos abaixo.

O formato completo da Diretriz ICH E2C(R2) deve ser usado para todos os RPBRs. Quando nenhuma informação relevante estiver disponível ou uma seção do RPBR não for aplicável, isso deve ser declarado. Seções específicas do RPBR podem compartilhar conteúdo com outros relatórios regulatórios, por exemplo, documentos descritos nas Diretrizes E2E e E2F da ICH. Pode ser possível para os DRMs aproveitarem a abordagem modular do RPBR (ou seja, seções que podem ser separadas e enviadas independentemente ou combinadas com outros documentos) para facilitar essas necessidades regulatórias, maximizar a utilidade do conteúdo e reduzir o trabalho duplicado.

### **2.9.2 Apresentação**

O índice recomendado, incluindo a numeração das seções, para o RPBR é fornecido abaixo:

Página de título

Resumo executivo

Índice

1. Introdução
2. Status da Autorização de Comercialização do Produto no Mundo
3. Ações Tomadas no Intervalo do Relatório Por Razões de Segurança
4. Alterações nas Informações de Referência de Segurança
5. Exposição Estimada e Padrões de Uso
  - 5.1 Exposição Cumulativa de Sujeitos Em Ensaios Clínicos
  - 5.2 Exposição de Pacientes Cumulativa e no Intervalo Proveniente da Experiência de Comercialização
6. Dados em Tabulações Resumidas
  - 6.1 Informação de Referência
  - 6.2 Tabulações Resumidas Cumulativas de eventos adversos graves de ensaios clínicos
  - 6.3 Tabulações Resumidas Cumulativas e no Intervalo de Dados Provenientes da Pós-Comercialização
7. Resumos de Achados Significativos de Segurança Provenientes de Ensaios cClínicos Durante o Intervalo do Relatório
  - 7.1 Ensaios Clínicos Concluídos
  - 7.2 Ensaios Clínicos em Andamento
  - 7.3 Acompanhamento de Longo Prazo
  - 7.4 Outro uso terapêutico do produto medicinal
  - 7.5 Novos Dados de Segurança Relacionados a Terapias de associação fixa
8. Achados Provenientes de Estudos Não-Intervencionistas
9. Informações Provenientes de Outros Ensaios Clínicos e Fontes
10. Dados Não-Clínicos
11. Literatura
12. Outros Relatórios Periódicos
13. Falta de Eficácia em Ensaios Clínicos Controlados
14. Informações de Última Hora

15. Visão Geral dos Sinais: Novos, Em Andamento ou Encerrados

16. Avaliação de Sinal e Risco

- 16.1 Resumo das Preocupações de Segurança
- 16.2 Avaliação de Sinais
- 16.3 Avaliação de Riscos e Novas Informações
- 16.4 Caracterização dos Riscos
- 16.5 Efetividade da Minimização de Riscos (se aplicável)

17. Avaliação de Benefício

- 17.1 Informações Importantes Inicialmente Identificadas sobre a Eficácia/Efetividade
- 17.2 Informações Recentemente Identificadas sobre Eficácia/Efetividade
- 17.3 Caracterização dos Benefícios

18. Análise integrada de benefício-risco para indicações aprovadas

- 18.1 Contexto do Benefício-Risco - Necessidade Médica e Alternativas importantes
- 18.2 Avaliação da Análise de Benefício-Risco

19. Conclusões e Ações

20. Anexos

### 3. ORIENTAÇÃO SOBRE O CONTEÚDO DO RPBR

Todas as seções devem ser preenchidas e, quando não houver informações disponíveis, isso deve ser declarado. Observe que a seção "3. N" deste Guia fornece orientação sobre o conteúdo da seção "N" do RPBR. Por exemplo, "Informações de referência", descritas na Seção 3.6.1 deste Guia, correspondem à seção 6.1 do RPBR.

#### *Página de título*

A página de título do RPBR deve incluir as seguintes informações:

- Data do relatório;
- Produto(s) Medicinal(is);
- IBD;
- Intervalo do relatório;
- Nome(s) e endereço(s) do(s) DRM(s); e
- Qualquer declaração sobre a confidencialidade das informações incluídas no RPBR.

#### *Resumo executivo*

Esta seção deve fornecer um resumo conciso das informações mais importantes contidas no relatório.

As informações a seguir devem ser incluídas no Resumo Executivo:

- Introdução;
- Intervalo do relatório;
- Produto(s) Medicinal(is) - modo(s) de ação, classe(s) terapêutica(s), indicação(ões), dose(s), via(s) de administração, formulação(ões);



- Exposição cumulativa estimada de sujeitos em ensaios clínicos; exposição cumulativa e no intervalo proveniente da experiência de pós aprovação;
- Número de países nos quais o produto medicinal foi aprovado;
- Resumo da avaliação geral de benefício-risco (com base na Seção 18.2 do RPBR);
- Ações tomadas ou propostas por razões de segurança, por exemplo, alterações significativas nas informações de referência do produto, outras atividades de minimização de riscos; e
- Conclusões.

## **Índice**

### **3.1 Introdução**

A seção 1 do RPBR deve incluir:

- IBD;
- Intervalo do relatório;
- Produto(s) Medicinal(is)- modo(s) de ação, classe(s) terapêutica(s), dose(s), via(s) de administração, formulação(ões);
- Uma breve descrição da(s) indicação(ões) e população(ões) aprovada(s);
- Uma breve descrição e explicação de qualquer informação que não tenha sido incluída no RPBR; e
- A justificativa para o envio de múltiplos RPBRs para o medicamento, se aplicável.

### **3.2 Status da Autorização de Comercialização no Mundo**

A seção 2 do RPBR deve fornecer uma breve visão geral narrativa, incluindo a data da primeira aprovação, indicação(ões), dose(s) aprovada(s) e onde foi aprovado, se aplicável.

### **3.3 Ações Tomadas no Intervalo do Relatório por Motivos de Segurança**

A seção 3 do RPBR deve incluir uma descrição das ações significativas relacionadas à segurança que foram tomadas durante o intervalo do relatório, relacionadas a uso investigacional ou experiência pós-comercialização pelo DRM, patrocinador de um (ou mais) ensaio(s) clínico(s), autoridades regulatórias, comitês de monitoramento de dados ou comitês de ética que tiveram:

- Uma influência significativa no perfil benefício-risco do produto medicinal aprovado; e/ou
- Um impacto na condução de um ou (mais) ensaio(s) clínico(s) específico(s) ou no programa geral de desenvolvimento clínico.

O(s) motivo(s) de cada ação deve(m) ser fornecido(s), se conhecido(s), e informações adicionais relevantes devem ser fornecidas quando apropriado. Atualizações relevantes de ações anteriores também devem ser resumidas nesta seção. Exemplos de ações significativas tomadas por razões de segurança incluem:

#### Ações relacionadas a medicamentos investigacionais:\*

- Recusa em autorizar um ensaio clínico por motivos éticos ou de segurança;
- Suspensão parcial<sup>5</sup> ou completa do ensaio clínico ou encerramento antecipado de um estudo clínico

---

<sup>5</sup> A "suspensão parcial" pode incluir várias ações (por exemplo, suspensão de estudos de dose repetida, mas continuação de estudos de dose única; suspensão de estudos em uma indicação, mas continuação em outra, e/ou

em andamento\* devido a descobertas de segurança ou falta de eficácia;

- Recolhimento do medicamento investigacional ou do comparador;
- Insucesso em obter aprovação de comercialização para uma indicação estudada, incluindo a retirada voluntária de uma solicitação de comercialização;
- Atividades de gerenciamento de riscos, incluindo:
  - Modificações de protocolo devido a preocupações com segurança ou eficácia (por exemplo, mudanças de dosagem, mudanças nos critérios de inclusão/exclusão do estudo, intensificação do monitoramento dos sujeitos, limitação da duração do estudo);
  - Restrições na população ou nas indicações do estudo;
  - Alterações no documento de consentimento informado relacionadas a preocupações de segurança;
  - Mudanças na formulação;
  - Inclusão pelos reguladores de uma exigência de notificação específica relacionada à segurança;
  - Emissão de uma comunicação para investigadores ou profissionais de saúde; e
  - Planos para novos estudos para tratar preocupações de segurança.

Ações relacionadas a medicamentos comercializados:

- Insucesso em obter ou em solicitar uma renovação de autorização de comercialização;
- Retirada ou suspensão da autorização de comercialização;
- Suspensão do fornecimento pelo DRM;
- Atividades de gerenciamento de riscos, incluindo:
  - Restrições significativas à distribuição ou introdução de outras medidas de minimização de riscos;
  - Mudanças significativas relacionadas à segurança nos documentos de bula que possam afetar o programa de desenvolvimento, incluindo restrições de uso ou da população tratada;
  - Comunicações aos profissionais de saúde; e
  - Novas exigências de estudo pós-comercialização impostas pelo(s) órgão(s) regulador(es).

### 3.4 Alterações nas Informações de Referência de Segurança

A seção 4 do RPBR deve listar todas as mudanças significativas nas informações de referência de segurança durante o intervalo do relatório. Essas mudanças podem incluir informações relacionadas a contraindicações, advertências, precauções, RAMs, superdose e interações; achados importantes de estudos clínicos em andamento e concluídos\* e achados não-clínicos significativos (por exemplo, estudos de carcinogenicidade). Informações específicas relevantes a essas alterações devem ser fornecidas nas seções apropriadas do RPBR.

Uma versão limpa do documento de referência que seja atual na DLP do RPBR deve ser incluída no Apêndice 1. Não é necessária uma versão com controle de alterações das informações de referência.

### 3.5 Exposição Estimada e Padrões de Uso

As seções 5.1 e 5.2 do RPBR devem fornecer estimativas do tamanho e da natureza da população exposta

---

suspensão de um regime de dosagem específico em um estudo, mas continuação de outras doses).

ao medicamento. A seção 5.1 do RPBR deve fornecer informações sobre a exposição cumulativa em ensaios clínicos. A seção 5.2 deve fornecer a exposição cumulativa e referente ao intervalo na fase de comercialização. Devem ser fornecidas breves descrições do(s) método(s) usado(s) para estimar a exposição do sujeito/paciente, bem como suas limitações. Métodos consistentes para calcular a exposição do paciente devem ser usados em todos os RPBRs para o mesmo produto. Se uma mudança no método for apropriada, ambos os métodos e cálculos devem ser fornecidos no RPBR que introduz a alteração.

### **3.5.1 Exposição cumulativa de sujeitos em ensaios clínicos**

A seção 5.1 do RPBR deve incluir as seguintes informações, se aplicável, apresentadas em formato de tabela (consulte o Apêndice B, Tabelas 1-3 para obter exemplos):

- Número cumulativo de sujeitos dos estudos clínicos em andamento e concluídos expostos ao produto medicinal sob investigação, placebo e/ou comparador(es) ativo(s), desde a DIBD. Reconhece-se que, para produtos mais antigos, pode não haver dados precisos disponíveis.
- A exposição cumulativa mais detalhada do sujeito em estudos clínicos deve ser apresentada, se disponível, por exemplo, em subgrupos por idade, sexo e grupo racial/étnico para todo o programa de desenvolvimento.
- Diferenças importantes entre os estudos em termos de dose, vias de administração ou populações de pacientes podem ser anotadas nas tabelas, se aplicável, ou tabelas separadas podem ser consideradas.
- Se os estudos clínicos foram ou estão sendo realizados em populações especiais (por exemplo, mulheres grávidas, pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, ou pacientes com polimorfismos genéticos relevantes), os dados de exposição devem ser fornecidos, conforme apropriado.
- Quando houver diferenças substanciais na duração da exposição entre indivíduos randomizados para o medicamento investigacional ou para o(s) comparador(es), ou disparidades na duração da exposição entre estudos clínicos, pode ser útil expressar a exposição em função do tempo (sujeitos-dia, -meses ou -anos).
- A exposição ao medicamento investigacional em voluntários saudáveis pode ser menos relevante para o perfil geral de segurança, dependendo do tipo de reação adversa, principalmente quando os sujeitos são expostos a uma única dose. Esses dados podem ser apresentados separadamente com uma explicação, conforme apropriado.
- Se os Eventos Adversos Graves (EAGs) de estudos clínicos forem apresentados por indicação nas tabulações resumidas, a exposição do paciente também deve ser apresentada por indicação, quando disponível.
- Para estudos individuais de importância particular, as características demográficas devem ser fornecidas separadamente.

### **3.5.2 Exposição de Pacientes Cumulativa e no Intervalo Proveniente da Experiência de Comercialização**

Devem ser fornecidas estimativas separadas para a exposição do intervalo (desde a DLP do RPBR anterior) e, quando possível, para a exposição cumulativa (desde a IBD). Consulte o Apêndice B, Tabelas 4 e 5, para obter exemplos. O número estimado de pacientes expostos deve ser fornecido quando possível, juntamente com o(s) método(s) usado(s) para determinar a estimativa. Se uma estimativa do número de pacientes não estiver disponível, medidas estimadas alternativas de exposição devem ser apresentadas juntamente com o(s) método(s) usado(s) para obtê-las, se disponíveis. Exemplos de medidas alternativas de exposição incluem pacientes-dias de exposição e número de prescrições. Somente se essas medidas não estiverem disponíveis, poderão ser usadas medidas de vendas de medicamentos, como tonelagem ou unidades de dosagem. O conceito de uma dose diária definida também pode ser usado para estimar a exposição do paciente.

Os dados devem ser apresentados de acordo com as seguintes categorias:

*1. Exposição pós-aprovação (estudo não-clínico):*

Deve ser fornecida uma estimativa geral da exposição dos pacientes.

Além disso, os dados devem ser apresentados rotineiramente por indicação, sexo, idade, dose, formulação e região, quando aplicável.

Dependendo do produto, outras variáveis podem ser relevantes, como o número de cursos de vacinação, a(s) via(s) de administração e a duração do tratamento.

Quando houver padrões de notificações que indiquem um sinal de segurança, os dados de exposição em subgrupos relevantes devem ser apresentados, se possível.

*2. Uso pós-aprovação em populações especiais:*

Quando o uso pós-aprovação tiver ocorrido em populações especiais, devem ser fornecidas as informações disponíveis sobre o número cumulativo de pacientes expostos e o método de cálculo. As fontes de tais dados incluem estudos não-intervencionistas desenhados para obter essas informações, inclusive registros. As populações a serem consideradas para discussão incluem, mas não se limitam a:

- População pediátrica;
- População idosa;
- Mulheres grávidas ou que estejam amamentando;
- Pacientes com insuficiência hepática e/ou renal;
- Pacientes com outras comorbidades relevantes;
- Pacientes com gravidade da doença diferente da estudada em estudos clínicos;
- Subpopulações portadoras de polimorfismo(s) genético(s) relevante(s); e
- Pacientes de diferentes origens raciais e/ou étnicas.

*3. Outros usos pós-aprovação:*

Se o DRM tomar conhecimento de padrões de uso do medicamento considerados relevantes para a interpretação dos dados de segurança, forneça uma breve descrição deles. Exemplos de tais padrões de uso podem incluir superdose, abuso de drogas, uso indevido e uso além do recomendado na informação de referência do produto (por exemplo, um medicamento antiepilético usado para dor neuropática e/ou profilaxia de enxaqueca). Esses padrões podem ser regionais. Se conhecido, o DRM pode comentar brevemente se o uso além do recomendado na informação de referência do produto é apoiado por diretrizes clínicas, evidências de ensaios clínicos ou ausência de tratamentos alternativos aprovados. Informações quantitativas sobre o uso devem ser fornecidas, se disponíveis. Para fins de identificação de padrões de uso fora dos termos da informação de referência do produto, o DRM deve usar as seções apropriadas da informação de referência do produto que estavam em vigor na DLP do RPBR (por exemplo, indicação aprovada, contraindicações).

**3.6 Dados em Tabulações Resumidas**

As seções 6.1 a 6.3 do RPBR devem apresentar tabulações resumidas cumulativas de EAGs de ensaios clínicos e fontes pós-comercialização que foram relatadas ao DRM desde a DIBD. A critério do DRM, exibições gráficas podem ser usadas para ilustrar aspectos específicos dos dados quando forem úteis para melhorar a compreensão.

**3.6.1 Informações de Referência**

A seção 6.1 do RPBR deve especificar a(s) versão(ões) do dicionário de codificação usado para análises de reações adversas.

**3.6.2 *t*Tabulações Resumidas Cumulativas de Eventos Adversos Graves de Ensaios Clínicos**

A seção 6.2 do RPBR deve fornecer histórico para o apêndice que fornece uma tabulação resumida

cumulativa dos EAGs relatados nos ensaios clínicos do DRM, desde a DIBD até a DLP do RPBR atual. O DRM deve explicar qualquer omissão de dados (por exemplo, os dados de ensaios clínicos podem não estar disponíveis para produtos comercializados por muitos anos). A(s) tabulação(ões) deve(m) ser organizada(s) por Classe de Sistemas e Órgãos (SOC, do inglês *System Organ Class*), para o medicamento sob investigação, bem como para o(s) braço(s) comparador(es) (comparadores ativos, placebo) usado(s) no programa de desenvolvimento clínico. Os dados podem ser integrados em todo o programa. Como alternativa, quando útil e viável, as tabulações de EAGs podem ser apresentadas por estudo, indicação, via de administração ou outras variáveis. Esta seção não deve servir para fornecer análises ou conclusões com base nos EAGs.

A Tabela 6 do Apêndice B desta Diretriz fornece um exemplo de tabulações resumidas de EAGs de estudos clínicos. Os seguintes pontos devem ser considerados:

- Em geral, a(s) tabulação(ões) de EAGs de estudos clínicos deve(m) incluir apenas os termos que foram usados para definir o caso como grave; não deve(m) incluir eventos não graves.
- Quando a terminologia do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) for usada para codificar os termos de evento/reação adversa, o nível do Termo Preferencial (PT, do inglês *Preferred Term*) e o SOC deverão ser apresentados nas tabulações resumidas.
- As tabulações devem incluir dados de ensaios clínicos cegos e não-cegos. Os EAGs não-cegos podem se originar de estudos concluídos e de casos individuais que tenham sido não-cegos por motivos relacionados à segurança (por exemplo, notificação rápida<sup>6</sup>), se aplicável. Os patrocinadores/DRMs não devem desvincular dados com a finalidade específica de preparar o RPBR.
- Certos eventos adversos em estudos clínicos podem ser excluídos das tabulações resumidas de estudos clínicos, mas essas exclusões devem ser explicadas no relatório. Por exemplo, podem ser excluídos os eventos adversos que foram definidos no protocolo como "dispensados" de coleta especial e entra no banco de dados de segurança, porque são esperados na população de pacientes, e aqueles que representam os desfechos do estudo (por exemplo, mortes relatadas em um estudo de um medicamento para insuficiência cardíaca congestiva em que a mortalidade por todas as causas é o principal parâmetro de eficácia, progressão da doença em estudos de câncer).
- A avaliação da causalidade é geralmente útil para a avaliação de RAMs raras individuais. A avaliação da causalidade de casos individuais tem menos valor na análise de dados agregados, em que são possíveis comparações de taxas entre grupos. Portanto, as tabulações resumidas devem incluir todos os EAGs para o medicamento investigacional, controles ativos e placebo. Pode ser útil fornecer taxas por dose.

### ***3.6.3 Tabulações Resumidas Cumulativas e no Intervalo provenientes de Fontes de Dados da Pós-Comercialização***

A seção 6.3 do RPBR deve fornecer histórico para o apêndice que fornece tabulação resumida cumulativa e de intervalo das reações adversas, desde a IBD até a DLP do RPBR atual. Conforme descrito na Diretriz ICH E2D, para produtos medicinais comercializados, os eventos adversos notificados espontaneamente\* geralmente implicam pelo menos uma suspeita de causalidade por parte do relator e devem ser considerados como reações adversas para fins de notificação regulatória. A tabulação deve incluir:

- Reações adversas a medicamentos graves e não-graves de ICSRs espontâneos, incluindo notificações de profissionais de saúde, consumidores, literatura científica e autoridades regulatórias;
- Reações adversas graves de estudos não-intervencionistas; e
- Notificações solicitadas\* de reações adversas graves.

<sup>6</sup> Tradução direta da expressão "expedited report". O objetivo da notificação rápida é fazer com que reguladores, pesquisadores e outras pessoas estejam cientes de informações novas e importantes sobre reações adversas graves. Portanto, tais notificações geralmente envolvem evento anteriormente não observado ou não documentado.

A tabulação deve incluir dados do intervalo e cumulativos apresentados lado a lado (consulte a Tabela 7 do Apêndice B) e deve ser organizada por SOC.

Para questões ou preocupações especiais, tabulações adicionais de reações adversas podem ser apresentadas por indicação, via de administração ou outras variáveis. Esta seção não deve servir para fornecer análises ou conclusões com base nos dados apresentados.

### **3.7 Resumos de Achados Significativos de Segurança provenientes de Ensaios Clínicos durante o Intervalo do Relatório**

Esta seção do RPBR deve fornecer um breve resumo dos achados emergentes de eficácia/efetividade e de segurança clinicamente importantes obtidos dos estudos clínicos patrocinados pelo DRM que se tornaram disponíveis durante o intervalo do relatório. Os sinais de segurança decorrentes de fontes de estudos clínicos devem ser tabulados na seção 15 do RPBR. A avaliação dos sinais (categorizados ou não como sinais refutados ou riscos potenciais\* ou identificados\*) que foram encerrados durante o intervalo do relatório deve ser apresentada na seção 16.2 do RPBR. Novas informações relacionadas a quaisquer riscos potenciais ou identificados previamente conhecidos e que não sejam consideradas como um sinal recém-identificado devem ser avaliadas e caracterizadas nas seções 16.3 e 16.4, respectivamente. Os resultados de estudos clínicos não patrocinados pelo DRM devem ser descritos nas seções relevantes do RPBR.

Quando relevante para a avaliação benefício-risco, as informações sobre a falta de eficácia de estudos clínicos para tratamentos de doenças que não ameaçam a vida em indicações aprovadas também devem ser resumidas nesta seção. As informações sobre a falta de eficácia provenientes de ensaios clínicos com produtos destinados a tratar ou prevenir doenças graves ou que ameaçam à vida devem ser resumidas na seção 13 do RPBR.

Quando possível e relevante, devem ser apresentados dados categorizados por sexo e idade (especialmente crianças versus adultos), indicação, dose e região.

Deve ser incluída em um apêndice uma listagem de todos os estudos intervencionais pós-comercialização patrocinados pelo DRM com o objetivo principal de identificar, caracterizar ou quantificar um risco à segurança, ou confirmar o perfil de segurança do produto medicinal, que foram concluídos ou estão em andamento durante o intervalo do relatório. A listagem deve incluir as seguintes informações para cada estudo:

- ID do estudo (por exemplo, número de protocolo ou outro identificador);
- Título do estudo (título abreviado do estudo, se aplicável);
- Tipo de estudo (por exemplo, ensaio clínico randomizado, estudo de coorte, estudo de caso-controle);
- População estudada (incluindo país e outros descritores populacionais relevantes, por exemplo, população pediátrica ou indivíduos do estudo com função renal comprometida);
- Início do estudo (conforme definido pelo DRM) e datas de conclusão planejadas;
- Status:
  - Em andamento (o estudo clínico foi iniciado);
  - Concluído (o relatório do estudo clínico está finalizado).

#### **3.7.1 Estudos clínicos concluídos**

A seção 7.1 do RPBR deve fornecer um breve resumo dos achados emergentes de eficácia e segurança clinicamente importantes obtidos em estudos clínicos concluídos durante o intervalo do relatório. Essas informações podem ser apresentadas em formato narrativo ou como uma sinopse<sup>7</sup>. Elas podem incluir

---

<sup>7</sup> Exemplos de sinopses são fornecidos no ICH E3 e CIOMS VII.

informações que subsidiam ou refutam preocupações de segurança identificadas previamente, bem como evidências de novos sinais de segurança.

### **3.7.2 Estudos clínicos em andamento**

Se o DRM estiver ciente de informações clinicamente importantes que surgiram a partir de estudos clínicos em andamento (por exemplo, aprendidas por meio de análises interinas de segurança ou como resultado da quebra de cegamento de sujeitos com eventos adversos), esta seção deve resumir brevemente a(s) preocupação(ões). Isso pode incluir informações que subsidiem ou refutem preocupações de segurança identificadas previamente, bem como evidências de novos sinais de segurança.

### **3.7.3 Acompanhamento de longo prazo**

Quando aplicável, esta seção deve fornecer informações de acompanhamento de longo prazo de indivíduos de estudos clínicos de medicamentos sob investigação, especialmente produtos de terapia avançada.

### **3.7.4 Outro Uso Terapêutico do Produto Medicinal**

Esta seção do RPBR deve incluir informações de segurança clinicamente importantes de outros programas conduzidos pelo DRM que seguem um protocolo específico, com notificações solicitadas de acordo com a Diretriz E2D da ICH (por exemplo, programas de acesso expandido, programas de uso compassivo, uso por paciente específico, submissões de novo medicamento sob investigação para um único paciente (do inglês *single-patient Investigational New Drug applications [INDs]*), novo tratamento sob investigação, e outras coletas de dados organizadas).

### **3.7.5 Novos Dados de Segurança relacionados a Terapias de associação fixa**

A menos que especificado de outra forma por requisitos regulatórios nacionais ou regionais, as opções a seguir podem ser usadas para apresentar dados de terapias em associação:

- Se o produto que é objeto de um RPBR também for aprovado ou estiver em desenvolvimento como componente de um produto de associação fixa ou de um regime com vários medicamentos, esta seção deve resumir os resultados importantes de segurança do uso da terapia combinada.
- Se este RPBR for para um produto de associação fixa, esta seção deve resumir as informações de segurança importantes decorrentes dos componentes individuais.

As informações específicas da associação podem ser incorporadas em uma seção ou seções separadas do RPBR para um ou todos os componentes individuais da associação.

## **3.8 Achados provenientes de estudos não-intervencionistas**

Esta seção deve resumir informações de segurança relevantes ou informações com impacto potencial sobre as avaliações de risco ou benefício de estudos não-intervencionistas patrocinados pelo DRM que se tornaram disponíveis durante o intervalo do relatório (por exemplo, estudos observacionais, estudos epidemiológicos, registros e programas de vigilância ativa). Isso deve incluir informações relevantes de estudos de utilização de medicamentos quando aplicáveis a várias regiões.

Uma listagem de qualquer estudo não-intervencionista pós-comercialização patrocinado pelo DRM com o objetivo principal de identificar, caracterizar ou quantificar um risco de segurança, confirmar o perfil de segurança do medicamento ou medir a eficácia das medidas de gerenciamento de risco que foram concluídas ou em andamento durante o intervalo do relatório devem ser incluídos em um apêndice (consulte a Seção 3.7 desta Diretriz para obter as informações que devem ser incluídas na listagem).

Os relatórios finais de estudos concluídos durante o intervalo do relatório para os estudos mencionados no parágrafo acima também devem ser incluídos no apêndice regional do relatório, quando estipulado pelos requisitos regionais.

## **3.9 Informações provenientes de outros ensaios clínicos e fontes**

### **3.9.1 Outros estudos clínicos**

Esta subseção deve resumir as informações acessíveis ao DRM, com esforço razoável e apropriado, de quaisquer outras fontes de estudos/ensaios clínicos, incluindo resultados de análises agrupadas ou metanálises de estudos clínicos randomizados e informações de segurança fornecidas por parceiros de co-desenvolvimento ou de estudos iniciados pelo investigador.

### **3.9.2 Erros de medicação**

Essa subseção deve resumir informações relevantes sobre padrões de erros de medicação e potenciais erros de medicação, mesmo quando não estiverem associados a desfechos adversos. Um erro de medicação potencial é o reconhecimento de circunstâncias que podem levar a um erro de medicação e que podem ou não envolver um paciente. Essas informações podem ser relevantes para a interpretação dos dados de segurança ou para a avaliação geral do benefício-risco do medicamento. Um erro de medicação pode surgir em qualquer estágio do processo de uso do medicamento e pode envolver pacientes, consumidores ou profissionais de saúde.

Essas informações podem ser recebidas pelo DRM por meio de sistemas de notificações espontâneas, consultas de informações médicas, reclamações de clientes, triagem de mídia digital, programas de suporte ao paciente ou outras fontes de informação disponíveis.

Os sinais ou riscos identificados a partir de qualquer fonte de informação e/ou categoria de notificações devem ser apresentados e avaliados na seção relevante do RPBR.

## **3.10 Dados Não-Clínicos**

Esta seção deve resumir os principais resultados de segurança de estudos não-clínicos *in vivo* e *in vitro* (por exemplo, estudos de carcinogenicidade, reprodução ou imunotoxicidade) em andamento ou concluídos durante o intervalo do relatório. Os resultados de estudos delineados para abordar preocupações específicas de segurança devem ser incluídos no RPBR, independentemente do desfecho. As implicações das descobertas apresentadas na seção 10 do RPBR devem ser discutidas nas seções de avaliação relevantes do relatório.

## **3.11 Literatura**

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 produto medicinal aprovado dos quais o DRM tomou conhecimento durante o intervalo do relatório. As pesquisas bibliográficas para RPBRs devem ser mais amplas do que aquelas para casos de reações adversas individuais e incluir estudos que relatam achados de segurança em grupos de indivíduos. Se relevante, devem ser consideradas informações sobre substâncias ativas da mesma classe.

## **3.12 Outros Relatórios Periódicos**

A menos que especificado de outra forma pelos requisitos regulatórios nacionais ou regionais, o DRM deve preparar um único RPBR para uma única substância ativa. No entanto, se um DRM preparar vários RPBRs para uma única substância ativa (por exemplo, abrangendo diferentes indicações ou formulações), esta seção deverá resumir os achados significativos dos outros relatórios periódicos, caso não sejam apresentados em outra parte do relatório.

Quando disponível, com base em acordos contratuais, o DRM deve resumir os achados significativos dos relatórios periódicos fornecidos por outras partes (por exemplo, patrocinadores, DRMs, outros parceiros contratuais) durante o intervalo do relatório.

## **3.13 Falta de eficácia em estudos clínicos controlados**

Dados de estudos clínicos que indicam falta de eficácia, ou falta de eficácia em relação à(s) terapia(s) estabelecida(s), para produtos destinados a tratar ou prevenir doenças graves ou que ameacem à vida (por exemplo, excesso de eventos adversos cardiovasculares em um estudo de um novo medicamento



antiplaquetário para síndromes coronarianas agudas) podem refletir um risco significativo para a população tratada e devem ser resumidos nesta seção.

### **3.14 Informações de Última Hora**

Esta seção deve resumir as informações sobre achados de segurança e eficácia/efetividade potencialmente importantes que surgirem após a DLP, mas enquanto o RPBR estiver em preparação. Os exemplos incluem novas publicações clinicamente significativas, dados de acompanhamento importantes, descobertas toxicológicas clinicamente relevantes e qualquer ação que o DRM, um comitê de monitoramento de dados ou uma autoridade regulatória tenha tomado por motivos de segurança. Novos relatos de casos individuais não devem ser incluídos, a menos que sejam considerados como um caso índice importante (ou seja, a primeira ocorrência de um evento importante), um sinal de segurança importante ou quando puderem acrescentar informações à avaliação de preocupações de segurança já apresentadas no RPBR (por exemplo, um relato de caso bem documentado e inequívoco de anemia aplástica em um medicamento conhecido por estar associado a efeitos adversos na medula óssea).

Qualquer mudança significativa proposta na informação de referência do produto que tenha ocorrido após a DLP do relatório, mas antes do envio, também deve ser incluída nesta seção, quando possível. Essas mudanças podem incluir uma nova contraindicação, advertência/precaução ou nova reação adversa ao medicamento.

Os dados apresentados nesta seção também devem ser levados em consideração na avaliação de riscos e novas informações (consulte a Seção 3.16.3 desta Diretriz).

### **3.15 Visão geral dos sinais: novos, em andamento ou encerrados**

O local geral para a apresentação de informações sobre sinais e riscos no RPBR é mostrado no Apêndice F desta Diretriz. O objetivo da seção 15 do RPBR é fornecer uma visão geral de alto nível dos sinais de segurança que foram encerrados (ou seja, a avaliação foi concluída) durante o intervalo do relatório, bem como dos sinais em andamento\* que estavam sendo avaliados no final do intervalo do relatório. Para os fins do RPBR, um sinal deve ser incluído depois de ter passado pela etapa inicial de triagem ou esclarecimento e de ter sido determinada a realização de uma avaliação adicional pelo DRM. Deve-se observar que um sinal de segurança não é sinônimo de uma estatística de notificação desproporcional para uma combinação específica de medicamento/evento, pois é necessária uma etapa de validação. Os sinais podem ser qualitativos (por exemplo, uma notificação bem documentada, uma série de casos) ou quantitativos (por exemplo, um de desproporcionalidade, resultados de um estudo clínico ou epidemiológico). Os sinais podem surgir na forma de uma solicitação de informações ou consulta sobre um problema de segurança por parte de uma autoridade reguladora.

As decisões sobre a classificação subsequente desses sinais e as conclusões da avaliação envolvem julgamento médico e interpretação científica dos dados disponíveis, que são apresentados na seção 16 do RPBR.

Um novo sinal é um sinal do qual o DRM tomou conhecimento durante o intervalo do relatório. Novas informações clinicamente importantes sobre um sinal previamente encerrado \* que se tornaram disponíveis durante o período de relatório do RPBR (ou seja, um novo aspecto de um sinal previamente refutado ou um risco reconhecido que provavelmente justificará ação adicional para verificação) também constituiriam um novo sinal. Novos sinais podem ser classificados como encerrado ou em andamento, dependendo do status da avaliação do sinal na DLP do RPBR. Os exemplos incluem novas informações em um prévio:

- sinal encerrado e refutado, o que resultaria na reabertura do sinal;
- risco identificado que indique uma diferença clinicamente significativa na gravidade do risco; por exemplo, aumentos transitórios de enzimas hepáticas são riscos identificados e são recebidas novas informações indicativas de um resultado mais grave, como insuficiência hepática; a neutropenia é um risco identificado e é recebido um relato de caso bem documentado e não fundamentado de agranulocitose;

- risco identificado para o qual uma frequência maior do risco foi encontrada recentemente, por exemplo, em uma subpopulação; e
- risco potencial\* que, se confirmado, justificaria uma nova advertência, precaução, uma nova contraindicação ou restrição na(s) indicação(ões) ou população ou outras atividades de minimização de risco.

Dentro desta seção, ou também em um apêndice, incluir uma listagem tabular de todos os sinais em andamento ou encerrados na DLP do RPBR. Essa tabela deve incluir as seguintes informações (consulte o Apêndice C para obter um exemplo):

- uma breve descrição do sinal;
- data em que o DRM tomou conhecimento do sinal;
- status do sinal (fechado ou em andamento na DLP);
- data em que o sinal foi fechado, se aplicável;
- fonte do sinal;
- um breve resumo dos principais dados;
- planos para avaliação adicional; e
- ações tomadas ou planejadas.

As avaliações detalhadas de sinais encerrados não devem ser incluídas nesta seção, mas devem ser apresentadas na seção 16.2 do RPBR (Avaliação de Sinais). A avaliação de novas informações em relação a quaisquer riscos potenciais e identificados previamente conhecidos e que não sejam considerados um sinal recém-identificado \* deve ser fornecida na seção 16.3 do RPBR (Avaliação de Riscos e Novas Informações).

Quando uma autoridade regulatória solicitar que um tópico específico (não considerado um sinal) seja monitorado e relatado em um RPBR, o DRM deverá resumir o resultado da análise na seção 15 do RPBR, se for negativo. Se o tópico específico se tornar um sinal, incluí-lo na tabulação de sinais e discuti-lo na seção 16.2 do RPBR.

### **3.16 Avaliação de Sinais e Riscos**

O objetivo da seção 16 do RPBR é fornecer:

- um resumo sucinto do que se sabe sobre os riscos identificados e potenciais importantes e sobre as informações faltantes importantes \*no início do intervalo do relatório coberto pelo RPBR (16.1);
- uma avaliação de todos os sinais encerrados durante o intervalo do relatório (16.2);
- uma avaliação de novas informações com relação a riscos potenciais e identificados previamente reconhecidos (16.3);
- uma caracterização atualizada dos riscos potenciais e identificados importantes, quando aplicável (16.4); e
- um resumo da eficácia das atividades de minimização de riscos em qualquer país ou região que possa ter utilidade em outros países ou regiões (16.5).

O Apêndice F desta Diretriz fornece um fluxograma para ilustrar o mapeamento de sinais e riscos para seções específicas do RPBR.

As subseções de avaliação não devem resumir ou repetir as informações apresentadas nas seções anteriores do RPBR, mas sim fornecer uma interpretação das informações, com o objetivo de caracterizar o perfil dos riscos considerados importantes. Como regra geral, não é necessário incluir narrativas de casos individuais nas seções de avaliação do RPBR; no entanto, quando for parte integrante da análise científica de um sinal ou risco, deve ser fornecida uma avaliação clínica de casos essenciais ou ilustrativos (por exemplo, o primeiro caso de suspeita de agranulocitose com uma substância ativa pertencente a uma classe conhecida por estar associada a essa reação adversa).

### 3.16.1 *Resumo das Preocupações de Segurança*

O objetivo desta seção é fornecer um resumo das preocupações de segurança no início do intervalo do relatório, sobre a qual novas informações e avaliações podem ser feitas. Isso inclui:

- riscos identificados importantes; \*
- riscos potenciais importantes; \* e
- informações faltantes importantes.

Os fatores a seguir devem ser considerados ao determinar se um risco é importante ou não:

- gravidade médica do risco, incluindo o impacto em pacientes individuais;
- frequência, previsibilidade, possibilidade de prevenção e reversibilidade do risco;
- impacto potencial na saúde pública (frequência; tamanho da população tratada); e
- potencial de evitar um produto medicinal com um benefício preventivo como resultado da percepção pública do risco.

Para produtos com uma especificação de segurança existente, essa seção pode ser igual ou derivada do resumo da especificação de segurança (de acordo com a Diretriz E2E da ICH) no início do intervalo de relatório do RPBR atual. Para produtos sem uma especificação de segurança existente, esta seção deve fornecer informações sobre os riscos importantes identificados e potenciais e informações faltantes importantes associadas ao uso do produto, com base na experiência pré e pós-aprovação. Os riscos identificados e potenciais importantes podem incluir, por exemplo:

- reações adversas importantes;
- interações com outros produtos medicinais;
- interações com alimentos e outras substâncias;
- erros de medicação;
- efeitos da exposição ocupacional; e
- efeitos farmacológicos de classe.

O resumo sobre informações faltantes importantes deve levar em conta se há lacunas críticas no conhecimento sobre questões específicas de segurança ou sobre populações que usam o produto medicinal.

### 3.16.2 *Avaliação de sinais*

A seção 16.2 do RPBR deve resumir os resultados das avaliações de todos os sinais de segurança (classificados ou não como importantes) que foram encerrados durante o intervalo do relatório. Um sinal de segurança pode ser encerrado porque foi refutado ou porque foi determinado como um risco potencial ou identificado após a avaliação. Portanto, as duas principais categorias a serem incluídas nesta seção são:

1. os sinais que, após a avaliação, foram refutados como sinais "falsos" com base no julgamento médico e em uma avaliação científica das informações atualmente disponíveis; e
2. os sinais que, após a avaliação, foram categorizados como um risco potencial ou identificado, incluindo a falta de eficácia.

Para ambas as categorias de sinais encerrados, uma descrição concisa de cada avaliação de sinal deve ser incluída para fornecer às autoridades regulatórias a base sobre a qual o sinal foi refutado ou considerado como um risco potencial ou identificado pelo DRM.

Recomenda-se que o nível de detalhes fornecidos na descrição da avaliação do sinal seja proporcional ao significado médico do sinal, à sua importância para a saúde pública e à extensão das evidências disponíveis. Quando várias avaliações são incluídas em ambas as categorias de sinais encerrados, elas podem ser apresentadas na seguinte ordem:

- sinais encerrados e refutados;

- sinais encerrados que são categorizados como riscos potenciais importantes;
- sinais encerrados que são categorizados como riscos identificados importantes;
- sinais encerrados que são riscos potenciais não categorizados como importantes; e
- sinais encerrados que são riscos identificados não categorizados como importantes.

Quando aplicável, as avaliações de sinais encerrados podem ser apresentadas por indicação ou população.

A(s) descrição(ões) das avaliações de sinal pode(m) ser incluída(s) nesta seção do RPBR ou em um apêndice. Cada avaliação de sinal deve incluir as seguintes informações, conforme apropriado:

- Fonte do sinal;
- Histórico relevante para a avaliação;
- Método(s) de avaliação, incluindo fontes de dados, critérios de pesquisa (quando aplicável, os termos específicos do MedDRA [por exemplo, PTs, HLTs, SOCs, etc.] ou *Standardised MedDRA Queries* [SMQs] que foram revisados) e abordagens analíticas;
- Resultados - um resumo e uma análise crítica dos dados considerados na avaliação do sinal; quando for parte integrante da avaliação, isso pode incluir uma descrição de uma série de casos ou de um ICSR, por exemplo, um caso índice de agranulocitose bem documentada ou de Síndrome de Stevens Johnson;
- Discussão; e
- Conclusão.

### 3.16.3 Avaliação de riscos e novas informações

Essa seção deve fornecer uma avaliação crítica de novas informações relevantes para riscos previamente reconhecidos que ainda não estejam incluídos na seção 16.2 do RPBR (Avaliação de Sinais).

Novas informações que constituam um sinal em relação a um risco previamente reconhecido ou a um sinal previamente refutado devem ser apresentadas no resumo tabular do Apêndice C e avaliadas na seção 16.2 do RPBR, se o sinal também estiver fechado durante o intervalo do RPBR.

Informações atualizadas sobre um risco previamente reconhecido que não constitua um sinal devem ser incluídas nesta seção. Os exemplos incluem informações que confirmam um risco potencial como um risco identificado ou informações que permitem uma caracterização mais detalhada de um risco previamente reconhecido.

As novas informações podem ser organizadas da seguinte forma:

1. novas informações sobre riscos potenciais importantes;
2. novas informações sobre riscos identificados importantes;
3. novas informações sobre outros riscos potenciais não classificados como importantes;
4. novas informações sobre outros riscos identificados que não foram classificados como importantes;
5. atualização de informações faltantes importantes.

O foco da(s) avaliação(ões) está(ão) nas novas informações que surgiram durante o intervalo do relatório do RPBR. Elas devem ser concisas e interpretar o impacto, se houver, sobre a compreensão e a caracterização do risco. Onde aplicável, a avaliação formará a base para uma caracterização atualizada de riscos potenciais e identificados importantes na seção 16.4 do relatório. Recomenda-se que o nível de detalhamento da avaliação incluída nesta seção seja proporcional às evidências disponíveis sobre o risco e sua importância médica e para a saúde pública.

A(s) avaliação(ões) de novas informações e a(s) atualização(ões) de informações faltantes podem ser incluídas nesta seção do RPBR ou em um apêndice. Cada avaliação deve incluir as seguintes informações, conforme apropriado:

- fonte das novas informações;
- Histórico relevante para a avaliação;
- Método(s) de avaliação, incluindo fontes de dados, critérios de pesquisa e abordagens analíticas;
- Resultados - um resumo e uma análise crítica dos dados considerados na avaliação de risco;
- Discussão; e
- Conclusão, incluindo se a avaliação apoia ou não uma atualização da caracterização de qualquer um dos riscos potenciais e identificados importantes na seção 16.4 do RPBR.

Qualquer nova informação sobre as populações expostas ou os dados gerados para abordar informações anteriormente faltantes devem ser avaliadas criticamente nesta seção. As preocupações e incertezas não resolvidas devem ser reconhecidas.

### **3.16.4 Caracterização dos Riscos**

Esta seção caracterizará os riscos potenciais importantes e os riscos identificados importantes com base em dados cumulativos (ou seja, não restritos ao intervalo do relatório) e descreverá as informações faltantes importantes.

Dependendo da natureza da fonte de dados, a caracterização do risco pode incluir, quando aplicável:

- Frequência;
- Números de casos (numerador); precisão da estimativa, levando em conta a fonte dos dados;
- Extensão de uso (denominador) expressa em número de pacientes, paciente-tempo, etc., e precisão da estimativa;
- Estimativa de risco relativo; precisão da estimativa;
- Estimativa do risco absoluto; precisão da estimativa;
- Impacto sobre o paciente individual (efeitos sobre os sintomas, qualidade ou quantidade de vida);
- Impacto na saúde pública;
- Características do paciente relevantes para o risco (por exemplo, idade, gravidez/lactação, gravidade da doença, comprometimento hepático/renal, comorbidade relevante, polimorfismo genético),
- Dose, via de administração;
- Duração do tratamento, período de risco;
- Prevenibilidade (ou seja, previsibilidade, capacidade de monitorar uma reação adversa "sentinela" ou um marcador laboratorial);
- Reversibilidade;
- Mecanismo potencial; e
- Força das evidências e suas incertezas, incluindo análise de evidências conflitantes, se aplicável.

Quando as informações faltantes puderem constituir um risco importante, elas devem ser incluídas como uma preocupação de segurança. As limitações do banco de dados de segurança (em termos de número de pacientes estudados, exposição cumulativa ou uso prolongado etc.) devem ser discutidas.

Para RPBRs de produtos com várias indicações, formulações ou vias de administração, em que pode haver diferenças significativas nos riscos identificados e potenciais, pode ser apropriado apresentar os riscos por indicação, formulação ou via de administração. Os títulos que podem ser considerados incluem:

- Riscos relacionados à substância ativa;
- Riscos relacionados a uma formulação ou via de administração específica (incluindo exposição ocupacional);

- Riscos relacionados a uma população específica; e
- Riscos associados ao uso sem prescrição médica (para substâncias que estão disponíveis como produtos com e sem prescrição médica).

### **3.16.5 Eficácia da Minimização de Riscos (se aplicável)**

Informações relevantes sobre a eficácia e/ou limitações de atividades específicas de minimização de riscos para riscos identificados importantes que se tornaram disponíveis durante o intervalo do relatório devem ser resumidas nesta seção.

As percepções sobre a eficácia das atividades de minimização de riscos em qualquer país ou região que possam ter utilidade em outros países ou regiões são de interesse especial. As informações podem ser resumidas por região, se aplicável e relevante.

Quando necessário para o relatório em um RPBR, os resultados das avaliações que são relevantes para apenas uma região e que se tornaram disponíveis durante o intervalo do relatório devem ser fornecidos em apêndices regionais.

## **3.17 Avaliação de benefícios**

As seções 17.1 e 17.2 do RPBR fornecem as informações sobre os benefícios inicialmente identificados (17.1) e os recém-identificados (17.2) que dão suporte à caracterização do benefício descrita na seção 17.3 que, por sua vez, dá suporte à avaliação de benefício-risco na seção 18.

### **3.17.1 Informações Importantes sobre a Eficácia/Efetividade Inicialmente Identificadas**

Esta seção resume as informações sobre a eficácia/efetividade do produto medicinal no início do intervalo do relatório e fornece a base para a avaliação do benefício. Essas informações devem estar relacionadas à(s) indicação(ões) aprovada(s) do produto medicinal listada(s) nas informações de referência do produto (consulte a seção 2.4).

Para medicamentos com várias indicações, populações e/ou vias de administração, o benefício deve ser caracterizado separadamente por esses fatores, quando relevante.

O nível de detalhe fornecido nesta seção deve ser suficiente para apoiar a caracterização do benefício na seção 17.3 do RPBR e a avaliação de benefício-risco na seção 18.

### **3.17.2 Informações Recém-Identificadas sobre Eficácia/Efetividade**

Novas informações sobre eficácia/efetividade em indicações aprovadas que possam ter se tornado disponíveis durante o intervalo do relatório devem ser apresentadas nesta seção. Para indicações aprovadas, novas informações sobre eficácia/efetividade em condições de uso real também devem ser descritas nesta seção, se disponíveis. 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. Informações sobre indicações aprovadas durante o intervalo do relatório também devem ser incluídas nesta seção. O nível de detalhes fornecido nesta seção deve ser suficiente para apoiar a caracterização do benefício na seção 17.3 e a avaliação de benefício-risco na seção 18.

Novas informações sobre eficácia/efetividade também podem incluir mudanças no ambiente terapêutico que poderiam afetar a eficácia/efetividade ao longo do tempo, por exemplo, vacinas, surgimento de resistência a agentes anti-infecciosos.

### **3.17.3 Caracterização dos Benefícios**

A seção 17.3 do RPBR fornece uma integração das informações de benefício inicialmente identificados (consulte a seção 3.17.1) e quaisquer novas informações de benefício relevantes (consulte a seção 3.17.2) que se tornaram disponíveis durante o intervalo do relatório para indicações aprovadas.

Esta seção deve fornecer uma avaliação concisa, porém crítica, dos pontos fortes e das limitações das evidências sobre eficácia/efetividade, considerando o seguinte, quando disponível:

- Uma breve descrição da força da evidência do benefício, considerando o(s) comparador(es), o

tamanho do efeito, o rigor estatístico, os pontos fortes e fracos da metodologia e a consistência dos resultados entre os estudos;

- Novas informações que contestam a validade de um desfecho substituto, se usado;
- Relevância clínica do tamanho do efeito;
- Generalização da resposta ao tratamento na população de pacientes indicada, por exemplo, informações que demonstrem a falta de efeito do tratamento em uma subpopulação;
- Adequação da caracterização dose-resposta;
- Duração do efeito;
- Eficácia comparativa; e
- Uma determinação da extensão em que os resultados de eficácia de estudos clínicos são generalizáveis para populações de pacientes tratados na prática médica.

O nível de detalhe fornecido na seção 17.3 do RPBR deve ser suficiente para apoiar a análise de benefício-risco na Seção 18.

Quando não houver novos dados de benefícios relevantes, esta seção deve fornecer uma caracterização das informações da seção 17.1 do RPBR.

Quando houver novas informações de benefícios positivos e nenhuma mudança significativa no perfil de risco nesse intervalo de relatório, a integração das informações inicialmente identificadas e das novas informações nessa seção deve ser sucinta.

### **3.18 Análise Integrada de Risco e Benefício para Indicações Aprovadas**

Considerando que as Seções 16.4 e 17.3 do RPBR apresentam os riscos e benefícios, respectivamente, a Seção 18 deve fornecer uma integração e análise crítica das principais informações nessas seções, conforme descrito abaixo. A Seção 18 fornece a análise benefício-risco e não deve simplesmente duplicar a caracterização de risco e benefício apresentada nas seções 16.4 e 17.3.

#### ***3.18.1 Contexto benefício-risco - necessidade médica e alternativas importantes***

Essa seção deve fornecer uma breve descrição da necessidade médica do produto medicinal nas indicações aprovadas e resumir as alternativas (médicas, cirúrgicas ou outras, incluindo a ausência de tratamento).

#### ***3.18.2 Avaliação da Análise de Benefício-Risco***

Um perfil benefício-risco é específico para uma indicação e uma população. Para produtos aprovados para mais de uma indicação, os perfis benefício-risco devem ser avaliados e apresentados para cada indicação individualmente. Se houver diferenças importantes nos perfis benefício-risco entre populações em uma indicação, a avaliação de benefício-risco deve ser apresentada por população, se possível. A avaliação deve ser apresentada e discutida de forma a facilitar a comparação de benefícios e riscos e deve levar em conta os seguintes pontos:

- embora as seções anteriores incluam todas as informações importantes sobre benefícios e riscos, nem todos os benefícios e riscos contribuem de forma importante para a avaliação geral de benefício-risco. Portanto, os principais benefícios e riscos considerados na avaliação devem ser especificados. As principais informações apresentadas nas seções anteriores sobre benefícios e riscos devem ser levadas adiante para integração na avaliação benefício-risco;
- Considerar o contexto de uso do produto medicinal: a condição a ser tratada, prevenida ou diagnosticada; sua severidade e gravidade; e a população a ser tratada.
- Com relação ao(s) benefício(s) principal(is), considerar sua natureza, importância clínica, duração e generalização, bem como a evidência de eficácia em pessoas que não responderam a outras terapias e tratamentos alternativos. Considerar o tamanho do efeito. Se houver elementos individuais de benefício, considerar todos (por exemplo, para terapias para artrite: redução dos sintomas e inibição da progressão radiográfica do dano articular).

- Com relação ao risco, considerar sua importância clínica, por exemplo, a natureza da toxicidade, a gravidade, a frequência, a previsibilidade, a possibilidade de prevenção, a reversibilidade, o impacto sobre os pacientes e se foi decorrente de uso não autorizado, de um novo uso ou de uso indevido.
- Os pontos fortes, fracos e incertezas das evidências devem ser considerados ao formular a avaliação benefício-risco. Descrever como as incertezas nos benefícios e riscos afetam a avaliação. As limitações da avaliação devem ser discutidas.
- Fornecer uma explicação clara da metodologia e do raciocínio usados para desenvolver a avaliação benefício-risco.
- Os pressupostos, as considerações e o julgamento ou a ponderação que apoiam as conclusões da avaliação benefício-risco devem ser claras.
- Se for fornecida uma avaliação formal quantitativa ou semiquantitativa do benefício-risco, deve ser incluído um resumo dos métodos.

Considerações econômicas (por exemplo, custo-efetividade) não devem ser incluídas na avaliação de benefício-risco.

Quando houver novas informações importantes ou quando for solicitado um RPBR *ad hoc*, será necessária uma análise benefício-risco detalhada.

Por outro lado, quando poucas informações novas estiverem disponíveis durante o intervalo do relatório, o foco principal da avaliação benefício-risco pode consistir em uma avaliação dos dados de segurança atualizados do intervalo.

### 3.19 Conclusões e Ações

Essa seção deve fornecer uma conclusão sobre as implicações de qualquer nova informação que tenha surgido durante o intervalo do relatório, em termos da avaliação geral de benefício-risco, para cada indicação aprovada, bem como para subgrupos relevantes, se apropriado.

Com base na avaliação dos dados de segurança cumulativos e na análise benefício-risco, o DRM deve avaliar a necessidade de outras alterações nas informações sobre o produto de referência e propor alterações conforme apropriado.

Além disso, e conforme aplicável, a conclusão deve incluir proposta(s) preliminar(es) para otimizar ou avaliar melhor o equilíbrio entre risco e benefício, para discussão posterior com as autoridades regulatórias relevantes. Isso pode incluir propostas de atividades adicionais de minimização de riscos.

Essas propostas também devem ser consideradas para incorporação ao plano de gerenciamento de riscos, por exemplo, o plano de farmacovigilância E2E e/ou o plano de minimização de riscos, conforme apropriado.

Se exigido pelas leis e regulamentações regionais aplicáveis, o DRM deve fornecer, em um apêndice regional, informações sobre quaisquer alterações finais, em andamento ou propostas para as informações nacionais ou locais sobre o produto autorizado.

### 3.20 Apêndices do RPBR

O RPBR deve ser acompanhado dos seguintes apêndices, conforme apropriado, numerados da seguinte forma:

1. Informação de Referência;
2. Tabulações Resumidas Cumulativas de Eventos Adversos Graves de experiência de comercialização;
3. Tabulação Resumida dos Sinais de Segurança (se não estiver incluído no corpo do relatório);
4. Listagem de Estudos Intervencionistas e Não-Intervencionistas com um Objetivo Principal de Monitoramento de Segurança Pós-Autorização; e



5. Lista das Fontes de Informação Usadas para Preparar o RPBR (quando desejado pelo DRM).

O RPBR também pode ser acompanhado de apêndices regionais, conforme necessário, para atender às exigências nacionais e regionais.

#### **4. APÊNDICES DESTA DIRETRIZ**

APÊNDICE A – Glossário

APÊNDICE B – Exemplos de Tabulações Resumidas

APÊNDICE C – Exemplo de um Resumo Tabular dos Sinais de Segurança que Estavam em Andamento ou Foram Fechados durante o Intervalo do Relatório

APÊNDICE D – Lista de Seções do RPBR que Podem Ser Compartilhadas com Outros Documentos Regulatórios

APÊNDICE E – Exemplos de Possíveis Fontes de Informação que Podem ser Usadas na Preparação da RPBR

APÊNDICE F – Mapeamento de Sinais e Riscos para as Seções do RPBR

**APÊNDICE A – Glossário**

Sempre que possível, o Grupo de Trabalho utilizou termos em uso em outras Diretrizes da ICH ou aqueles propostos anteriormente por grupos de trabalho do Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS). De modo geral, as definições de termos previamente definidos em documentos da ICH não são repetidas neste glossário, exceto para aqueles de importância especial para o PBRER.

Item	Termo do glossário	Fonte de definição	Definição/Comentário
1.	Sinal encerrado	Diretriz ICH E2C(R2)	Um sinal para o qual uma avaliação foi concluída durante o intervalo do relatório.
2.	<i>Company Core Data Sheet (CCDS)</i>	Diretriz ICH E2C	Um documento preparado pelo DRM contendo, além das informações de segurança, material relacionado a indicações, dosagem, farmacologia e outras informações sobre o produto.
3.	<i>Company Core Safety Information (CCSI)</i>	Diretriz ICH E2C	Todas as informações de segurança relevantes contidas no CCDS preparado pelo DRM e que o DRM exige que sejam listadas em todos os países onde a empresa comercializa o medicamento, exceto quando a autoridade regulatória local exigir especificamente uma modificação. São as informações de referência pelas quais as informações listadas e não listadas são determinadas para fins de relatórios periódicos de produtos comercializados, mas não pelas quais as informações esperadas e inesperadas são determinadas para notificação rápida.
4.	Estudo clínico concluído	Diretriz ICH E2F	Ensaio clínico para o qual está disponível um relatório final do estudo.
5.	Risco identificado	Diretriz ICH E2F	<p>Uma ocorrência desagradável para a qual há evidência adequada de uma associação com o medicamento de interesse.</p> <p>Exemplos de riscos identificados incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uma reação adversa demonstrada adequadamente em estudos não clínicos e confirmada por dados clínicos;</li> <li>• uma reação adversa observada em estudos clínicos ou epidemiológicos bem desenhados para os quais a magnitude da diferença em comparação com o grupo comparador (placebo ou substância ativa) em um parâmetro de interesse sugere uma relação causal ; e</li> <li>• uma reação adversa sugerida por um número de relatos espontâneos bem documentados em que a causalidade é fortemente subsidiada pela relação temporal e pela plausibilidade biológica, como reações anafiláticas ou reações no local da aplicação.</li> </ul>

6.	Risco identificado importante,  Risco potencial importante	Diretriz ICH E2C(R2)	Um risco identificado ou um risco potencial que pode afetar o perfil benefício-risco do produto ou ter implicações para a saúde pública. O que constitui um risco importante dependerá de vários fatores, incluindo o impacto sobre o indivíduo, a gravidade do risco e o impacto sobre a saúde pública. Normalmente, qualquer risco que possa ser incluído nas contraindicações ou na seção de advertências e precauções da bula do produto deve ser considerado importante.
7.	Informação faltante importante	Diretriz ICH E2C(R2)	Lacunas críticas no conhecimento sobre questões específicas de segurança ou populações que usam o produto comercializado.
8.	Data de nascimento internacional (IBD) - <i>International Birth Date</i>	Diretriz ICH E2C	A data da primeira autorização de comercialização de qualquer produto que contenha a substância ativa concedida a qualquer empresa em qualquer país do mundo.
9.	Medicamento investigacional	Diretriz ICH E2F	O termo medicamento investigacional é usado nesta Diretriz para indicar apenas o produto experimental em estudo ou desenvolvimento. Observação: esse termo é mais específico do que "produto medicinal investigacional"/ sob investigação, que inclui comparadores e placebos.
10.	Sinal recém-identificado	Diretriz ICH E2C(R2)	Um sinal identificado pela primeira vez durante o intervalo do relatório, o que leva a ações ou avaliações adicionais. Esse termo também pode se aplicar a um sinal previamente encerrado para o qual novas informações se tornaram disponíveis no intervalo do relatório, o que levou a uma ação ou avaliação adicional.
11.	Estudo clínico em andamento	Diretriz ICH E2F	Ensaio em que o recrutamento foi iniciado, independentemente de haver uma suspensão ou de a análise estar completa, mas para o qual um relatório final de estudo clínico não está disponível.
12.	Sinal em andamento	Diretriz ICH E2C(R2)	Um sinal que permanece em avaliação na DLP.
13.	Risco potencial	Diretriz ICH E2F	Uma ocorrência desfavorável para a qual existe alguma base para suspeita de uma associação com o produto medicinal de interesse, mas essa associação ainda não foi confirmada. Exemplos de riscos potenciais incluem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• preocupações de segurança não clínicas que não foram observadas ou resolvidas em estudos clínicos;</li> <li>• eventos adversos observados em ensaios clínicos ou estudos epidemiológicos para os quais a magnitude da diferença, em comparação com o grupo comparador (placebo ou substância ativa, ou grupo não exposto), no parâmetro de</li> </ul>

			<p>interesse, levanta uma suspeita, mas não é grande o suficiente para sugerir, uma relação causal;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>um evento que se sabe estar associado a outros produtos da mesma classe ou que se poderia esperar que ocorresse com base nas propriedades do produto medicinal.</li> </ul>
14.	Informações de Referência de Segurança (RSI) - <i>Reference Safety Information</i>	Diretriz ICH E2C(R2)	<p>Todas as informações de segurança relevantes contidas nas informações de referência do produto (por exemplo, CCDS) preparadas pelo DRM e que o DRM exige que sejam listadas em todos os países onde a empresa comercializa o medicamento, exceto quando a autoridade regulatória local exigir especificamente uma modificação. Trata-se de um subconjunto de informações contidas nas informações de referência do produto do DRM para o RPBR. Quando as informações de referência do produto são a <i>Company Core Data Sheet</i> (CCDS), as informações de referência de segurança são a <i>Company Core Safety Information</i> (CCSI).</p>
15.	Preocupação de segurança	Diretriz ICH E2C(R2)	<p>Um risco identificado importante, um risco potencial importante ou informação faltante importante.</p>
16.	Sinal	Diretriz ICH E2C(R2)	<p>Informação proveniente de uma ou várias fontes (incluindo observações e experimentos), que sugere uma nova associação potencialmente causal, ou um novo aspecto de uma associação conhecida, entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, adversos ou benéficos, que é considerado de probabilidade suficiente para justificar uma ação adicional para verificar. Para os fins da seção 16.2 do PBRER, os sinais referem-se a efeitos adversos.</p>
17.	Notificação solicitada	Diretriz ICH E2D	<p>Notificações solicitadas são aquelas derivadas de sistemas organizados de coleta de dados, que incluem estudos clínicos, registros, programas pós-aprovação de uso por pacientes, outros programas de suporte ao paciente e de gerenciamento de doenças, pesquisas com pacientes ou prestadores de serviços de saúde ou coleta de informações sobre eficácia ou adesão do paciente.</p>
18.	Notificação espontânea	Diretriz ICH E2D	<p>Uma comunicação não solicitada a uma empresa, autoridade regulatória ou outra organização que descreve uma reação adversa em um paciente que recebeu um ou mais produtos medicinais e que não deriva de um estudo ou de qualquer esquema organizado de coleta de dados.</p>

**APÊNDICE B – Exemplos de Tabulações Resumidas**

Observação: Os DRMs podem modificar esses exemplos para se adequarem a situações específicas, conforme apropriado.

**Tabela 1 - Exposição Cumulativa Estimada de Sujeitos em Ensaios Clínicos**

Estimativas de exposição cumulativa do sujeito, com base em dados de exposição reais de estudos clínicos concluídos e esquemas de recrutamento/randomização para estudos em andamento.

Tratamento	Número de indivíduos
Medicamento	
Comparador	
Placebo	

**Tabela 2 - Exposição Cumulativa de Sujeitos ao Medicamento Investigacional de Estudos Clínicos Concluídos, por Idade e Sexo\***

	Número de indivíduos		
Faixa etária	Masculino	Feminino	Total

\* Dados de estudos concluídos a partir de [data]

**Tabela 3 - Exposição Cumulativa do Sujeito ao Medicamento Experimental de Estudos Clínicos Concluídos, por Grupo Racial\***

Grupo racial	Número de Indivíduos
Asiático	
Preto	
Caucasiano	
Outros	
Desconhecido	
Total	

\* Dados de estudos concluídos a partir de [data]

**Tabela 4 - Exposição Cumulativa da Experiência de Comercialização**

Indicação	Sexo		Idade (anos)				Dose (mg/dia)			Formulação		Região				
	M	F	2-16	>16-65	>65	Desconhecido	<40	≥40	Desconhecido	IV	Oral	UE	Japão	México	EUA/	Outro
Geral																
Depressão																
Enxaqueca																

A Tabela 4 inclui dados cumulativos obtidos de mês/dia/ano a mês/dia/ano.

**Tabela 5 - Exposição no Intervalo da Experiência de Comercialização**

Indicação	Sexo		Idade (anos)				Dose (mg/dia)			Formulação		Região				
	M	F	2-16	>16-65	>65	Desconhecido	<40	≥40	Desconhecido	IV	Oral	UE	Japão	México	EUA/	Outro
Depressão																
Enxaqueca																

A Tabela 5 inclui dados de intervalo obtidos de mês/dia/ano a mês/dia/ano, quando disponíveis.

**Tabela 6 - Tabulações Cumulativas de Eventos Adversos Graves de Ensaios Clínicos**

<u>Classe de Sistemas e Órgãos</u> Termo Preferido	pProduto Medicinal investigacional	Cegamento	Comparador ativo	Placebo
<u>Investigações</u>				
Alanina aminotransferase aumentada				
Aspartato aminotransferase aumentada				
<u>Distúrbios do Sistema Nervoso</u>				
Síncope				
Enxaqueca				

**Tabela 7 - Números de Reações Adversas a Medicamentos por Termo, provenientes de Fontes Pós-Comercialização**

	Espontânea, incluindo autoridade regulatória e literatura					Estudo pós-comercialização não-intervencionista e notificações de outras fontes solicitadas*	
	Grave		Não-grave		Total Espontâneas	Grave	
	Intervalo	Cumulativo	Intervalo	Cumulativo	Cumulativo	Intervalo	Cumulativo
SOC 1							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
SOC 2							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
MedDRA PT							
MedDRA PT							

\*Isso não inclui estudos clínicos intervencionistas.

**APÊNDICE C – Exemplo de um resumo tabular dos sinais de segurança que estavam em andamento ou foram encerrados durante o intervalo do relatório****Intervalo do relatório: DD-MMM-AAAA a DD-MMM-AAAA**

Termo de sinal	Data da detecção	Status (em andamento ou encerrado)	Data de encerramento (para sinais encerrados)	Fonte de sinal	Motivo da avaliação e resumo dos principais dados	Método de avaliação de sinal	Ação(ões) tomada(s) ou planejada(s)
Acidente vascular cerebral	Mês / ano	em andamento	mês/ano	metanálise (estudos publicados)	aumento estatisticamente significativo em frequência	revisão da metanálise e dos dados disponíveis	pendente
SJS	Mês / ano	encerrado	mês/ano	relatos de casos espontâneos e um relato de caso em um estudo de Fase IV	A erupção cutânea já é um risco identificado.  A SJS não foi relatada em TCs de pré-autorização.  4 relatos aparentemente inconfundíveis dentro de 6 meses após a aprovação; tempo plausível para o início.	Acompanhamento direcionado das notificações com visita ao local em um hospital. Revisão completa dos casos pelo dermatologista do DRM e pesquisas na literatura	RSI atualizado com Advertência e Precaução.  DHPC enviado a oncologistas.  Pesquisa de eficácia planejada para 6 meses após a DHPC.  RMP atualizado.

Notas explicativas

- Termo de sinal**

Um breve nome descritivo de um conceito médico para o sinal. A descrição pode evoluir e ser refinada à medida que o sinal é avaliado. O conceito e o escopo podem, ou não, ser limitados a termos MedDRA específicos, dependendo da fonte do sinal.

- Data da detecção (mês/ano)**

Mês e ano em que o DRM tomou conhecimento do sinal.

- Status**

Em andamento: sinal em avaliação na DLP do RPBR. Fornecer a data de conclusão prevista, se conhecida.

Encerrado: sinal para o qual a avaliação foi concluída antes da DLP do RPBR.

Observação: um novo sinal do qual o DRM tomou conhecimento durante o intervalo do relatório pode ser classificado como encerrado ou em andamento, dependendo do status da avaliação do sinal na DLP do RPBR.

- Data de encerramento (mês/ano)**

Mês e ano em que a avaliação do sinal foi concluída.

- Fonte de sinal**

Fonte de dados ou informações da qual surgiu um sinal. Os exemplos incluem, entre outros, notificações espontâneas de eventos adversos, dados de ensaios clínicos, literatura científica, resultados de estudos não clínicos ou solicitações de informações ou consultas de uma autoridade reguladora.

- **Motivo da avaliação**

Um breve resumo dos principais dados e justificativa para avaliação adicional.

- **Ações tomadas ou planejadas**

Declarar se uma ação específica foi ou não tomada ou se está planejada para todos os sinais encerrados que foram classificados como riscos potenciais ou identificados. Se outras ações forem planejadas para sinais novos ou previamente identificados em avaliação na DLP, elas devem ser listadas. Caso contrário, deixar em branco os sinais em andamento.



**APÊNDICE D – Lista de Seções do RPBR que Podem ser Compartilhadas com Outros Documentos Regulatórios**

		<b>Módulo compartilhado em potencial com</b>
1	Introdução	
2	Status da autorização de comercialização do produto no mundo	E2F
3	Ações Tomadas no Intervalo do Relatório por Razões de Segurança	As partes podem ser comuns ao E2E e ao E2F
4	Alterações nas informações de referência de segurança	
5	Exposição Estimada e Padrões de Uso	
5.1	Exposição Cumulativa de Sujeitos em Ensaio Clínicos	E2E e E2F
5.2	Exposição de Pacientes Cumulativa e no Intervalo proveniente da Experiência de Comercialização	E2E e E2F (somente cumulativo)
6	Dados em Tabulações Resumidas	
6.1	Informação de referência	
6.2	Tabulações Resumidas Cumulativas e por Intervalo de eventos adversos graves de ensaios clínicos	E2F
6.3	Tabulações Resumidas Cumulativas e no Intervalo de Dados provenientes da Pós-Comercialização	
7.	Resumos de Achados Significativos provenientes de Ensaio Clínicos durante o Período do Relatório	
7.1	Ensaio Clínicos Concluídos	E2F
7.2	Ensaio Clínicos em Andamento	E2F
7.3	Acompanhamento de Longo Prazo	E2F
7.4	Outro Uso Terapêutico do Medicamento	E2F
7.5	Novos Dados de Segurança Relacionados a Terapias de Associação Fixa	E2F
8.	Achados Provenientes de Estudos Não-Intervencionistas	E2F
9.	Informações Provenientes de Outros Ensaio Clínicos e Fontes	E2F
10.	Dados Não-Clínicos	E2F
11.	Literatura	E2F
12.	Outros Relatórios Periódicos	
13.	Falta de Eficácia em Ensaio Clínicos Controlados	E2F
14.	Informações de Última Hora	E2F, se os relatórios abrangerem o mesmo período e forem enviados ao mesmo tempo
15.	Visão Geral dos Sinais: Novos, em Andamento ou Encerrados	
16.	Avaliação de Sinais e Riscos	

16.1	Resumo das Preocupações de Segurança	
16.2	Avaliação de Sinais	
16.3	Avaliação de Riscos e Novas Informações	
16.4	Caracterização dos Riscos	
16.5	Efetividade da Minimização de Riscos (se aplicável)	
17.	Avaliação de Benefícios	
17.1	Informações Importantes Inicialmente Identificadas sobre a Eficácia/Efetividade	
17.2	Informações Recentemente Identificadas sobre Eficácia/Efetividade	
17.3	Caracterização dos Benefícios	
18	Análise Integrada de Benefício-Risco para indicações aprovadas	
18.1	Contexto do Benefício-Risco - Necessidade médica e Alternativas Importantes	
18.2	Avaliação da análise Benefício-Risco	
19.	Conclusões e Ações	E2F
20.	Índices	

## **APÊNDICE E – Exemplos de Possíveis Fontes de Informação que Podem Ser Usadas na Preparação do RPBR**

Essa lista não tem a intenção de ser abrangente; fontes de dados adicionais podem ser usadas pelo DRM para apresentar dados de segurança e eficácia/efetividade no RPBR e para avaliar o perfil risco-benefício, conforme apropriado para o produto e seus benefícios e riscos conhecidos e emergentes importantes (consulte também a seção 1.3 da Introdução, Escopo do RPBR, com relação às fontes de informações disponíveis).

Exemplos de fontes de informações potencialmente relevantes para a avaliação de benefícios e riscos que, se relevantes, devem ser usadas na preparação do RPBR, incluem, não são limitados a:

- Estudos não clínicos;
- Ensaios clínicos, incluindo pesquisas em indicações ou populações não aprovadas;
- Notificações espontâneas (por exemplo, no banco de dados de segurança do DRM);
- Sites patrocinados pelo DRM (para obter informações adicionais, consulte a Diretriz ICH E2D Gerenciamento de Dados de Segurança Pós-Aprovação: Definições e Padrões para Notificações Rápidas);
- Estudos observacionais, como registros;
- Dados de uso de produtos e informações sobre a utilização de medicamentos;
- Literatura científica publicada ou relatórios provenientes de resumos, incluindo informações apresentadas em reuniões científicas;
- Manuscritos não publicados;
- Sistemas de vigilância ativa (por exemplo, locais sentinelas);
- Revisões sistemáticas e metanálises;
- Informações provenientes de parceiros de licenciamento, outros patrocinadores ou instituições acadêmicas/redes de pesquisa;
- Programas de apoio ao paciente;
- Investigações sobre a qualidade do produto; e
- Informações de autoridades regulatórias.

## APÊNDICE F - Mapeamento de Sinais e Riscos para as Seções do RPBR

