

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Assunto:
Guia 24/19

Versão 1.0
Março de 2022

Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

Gustavo Mendes Lima Santos

Sumário

1	INTRODUÇÃO	4
2	ESCOPO	4
3	PERGUNTAS E RESPOSTAS	5
3.1	ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM	5
3.2	PROTOCOLO	10
3.3	ADEQUAÇÃO DE PRODUTOS REGISTRADOS	18
3.4	GRANULARIDADE	19
4	NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS	26
5	HISTÓRICO DE EDIÇÕES	28

1 INTRODUÇÃO

O Guia nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019, aborda a organização da informação a ser apresentada em requisições de registro e pós-registro de medicamentos novos, inovadores, biológicos, genéricos, similares, radiofármacos, específicos e fitoterápicos. Ele não indica quais estudos e requisitos técnicos são necessários, apenas orienta sobre o formato e organização adequados para os dados que foram gerados e que são exigidos nas legislações específicas.

Este documento tem o objetivo de sanar as dúvidas mais frequentes relacionadas ao Guia e aos procedimentos dentro do seu escopo.

2 ESCOPO

Este documento se aplica ao Guia 24/19, o qual apresenta o formato comum para a preparação de um pedido de registro e pós-registro de medicamento bem estruturado que será submetido à Anvisa. A adoção do formato CTD, nesse momento, é optativa, ou seja, apesar de a Anvisa incentivar fortemente o seu uso, cabe à empresa optar pelo protocolo em formato CTD. Tendo optado pela adoção do formato CTD, as orientações deste guia deverão ser seguidas, inclusive nos protocolos posteriores.

3 PERGUNTAS E RESPOSTAS

3.1 ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM

3.1.1 Em caso de não aplicabilidade de seções/subseções, é permitido excluir pastas? Este procedimento pode ser feito em qualquer módulo?

De acordo com o documento de perguntas e respostas do Guia ICH M4 organização de documentos, as seções/subseções que não possuem conteúdo não devem ser apresentadas.

3.1.2 Como deverá ser realizado o controle do versionamento no caso de alterações dos documentos, principalmente no caso de petições de implementação imediata?

Para qualquer mudança pós-registro, deve-se enviar as seções pertinentes do CTD atualizadas (ou seja, nova versão da referida seção). Recomendamos que sejam enviadas, especificamente, as partes das seções que sofreram mudanças, conforme granularidade descrita no Guia.

Por exemplo, no caso de mudança de método de análise no medicamento, a empresa deverá enviar a subseção 3.2.P.5 atualizada, em especial as partes 3.2.P.5.2 (contendo os novos métodos de análise), 3.2.P.5.3 (contendo os novos dados de validação), 3.2.P.5.4 (contendo os resultados de análise / laudos de análise novos e, dependendo do caso, 3.2.P.5.5 (se houver novos dados de caracterização de impurezas).

Ou seja, em resumo, a documentação das mudanças pós-registro deve ser composta SOMENTE pelas partes da documentação que sofreram algum tipo de mudança.

Além disso, é importante que as mudanças sejam destacadas de alguma forma, como, por exemplo, dando destaque para a parte do texto incluída, alterada ou excluída (controle de mudanças) ou descrevendo especificamente na justificativa ou em documento separado qual(is) partes foram incluídas/alteradas, de forma a deixar claro qual deve ser o foco da nova análise. Para produtos biológicos, seguir orientação para instrução de petições de alterações pós-registro de produtos biológicos no formato CTD - Atualização do Módulo 2 do CTD no caso de alterações pós-registro de acordo com a RDC Nº 413/2020.

3.1.3 Em qual sessão e módulo do CTD devemos alocar a lista de lotes requerida no HMP de medicamentos novos?

Seção 3.2.R, em subseção específica (para medicamentos sintéticos: 3.2.R.8 Pós-Registro).

3.1.4 Em qual módulo devem ser incluídas as documentações do importador como, especificação, método analítico, validação de método analítico e certificado de análise?

As documentações podem ser incluídas na subseção 3.2.P.5 ou na subseção 3.2.R, mais especificamente na 3.2.R.5 (Validação Parcial da Metodologia Analítica Realizada pelo Importador), conforme for mais conveniente no momento da elaboração do CTD. No caso de inserção na subseção 3.2.P.5, sugere-se criação de uma estrutura de duas pastas distintas, uma para

anexação da documentação referente ao fabricante e outra para anexação da informação referente ao importador.

3.1.5 Os documentos de farmacovigilância deverão seguir o formato CTD? Se sim, o peticionamento deve ser manual ou eletrônico?

De acordo com a subseção 1.5.4 Dados de Farmacovigilância do Guia 24/2019, os dados de Farmacovigilância devem ser apresentados nos casos dispostos em normativa específica em que for solicitada a apresentação de Plano ou Relatório de Farmacovigilância, ou Plano de Minimização de Risco ou Sumário Executivo, ou descrição do sistema de Farmacovigilância.

Os documentos de farmacovigilância aplicáveis ao registro e pós-registro de medicamentos também podem seguir o formato CTD. Caso seja escolhido o formato CTD, o peticionamento eletrônico ainda é necessário; porém, para evitar duplicidade, não é necessário anexar os mesmos documentos. Oriente-se as empresas a anexarem documento que indique onde a informação poderá ser localizada, de acordo com o nível de granularidade para o módulo, ou justificativa em caso de ausência do documento, da mesma forma que é padronizado para os documentos destinados a GGMed.

3.1.6 Para as seções que contêm mais de um documento, por exemplo 3 validações analíticas de testes diferentes, a empresa pode apresentar documento único com as validações na sequência ou cada arquivo separadamente?

Sim. Recomenda-se que dentro de uma mesma parte da subseção seja enviado o mínimo possível de documentos. Por exemplo, na parte 3.2.P.5.3, recomenda-se enviar documento único contendo todas as validações analíticas. Isso não é uma obrigação, ou seja, a empresa também pode enviar as validações separadas caso entenda ser pertinente, porém, entendemos que o envio de um arquivo único facilita a análise.

3.1.7 Como devem ser apresentados os documentos quando envolver mais de um fabricante do produto acabado no formato CTD?

Em geral, recomenda-se seguir a mesma lógica já adotada no guia M4Q do ICH, isto é, enviar seções separadas somente para diferentes formas farmacêuticas quando a norma de registro permitir o registro de diferentes formas farmacêuticas, ou registro de diferentes produtos, quando se tratar de um kit (por exemplo, de um produto comercializado com dois comprimidos de composição diferente).

Geralmente, para diferentes fabricantes do mesmo produto, espera-se que toda a informação seja submetida na mesma seção, visto que o produto terá a mesma fórmula e processos semelhantes, ainda que seja fabricado em dois locais diferentes. No caso de processos de fabricação muito diferentes em dois locais, a empresa pode avaliar a submissão de duas seções 3.2.P separadas, ou de separar alguns itens, como uma excepcionalidade à regra geral.

3.1.8 Como devem ser apresentados os documentos quando envolver mais de um fabricante do IFA no formato CTD. Uma única pasta 3.2.S com 2 arquivos (um de cada fabricante) ou 2 pastas 3.2.S?

Quando os dois fabricantes de IFA configurarem dois DIFAs diferentes (por exemplo, quando se tratar de dois fabricantes de grupos econômicos distintos e/ou quando o processo de produção for completamente diferente), recomenda-se a submissão de duas pastas 3.2.S diferentes, uma vez que a

empresa fabricante do medicamento receberá dois DIFAs diferentes.

Quando se tratar de dois fabricantes dentro do mesmo DIFA (ex. dois locais de fabricação da mesma empresa, com processo semelhante), recomenda-se submeter somente uma seção 3.2.S.

Assim, de forma geral, a seção 3.2.S está relacionada com o DIFA, nos mesmos termos da RDC 359/2020.

3.1.9 Na seção 2.3.A APÊNDICES, quais documentos devem ser enviados? É possível exemplificar?

Esta seção é um resumo da seção 3.2.A. Não são previstos documentos específicos para esta seção. Em alguns casos, observou-se que os desenhos técnicos dos equipamentos foram enviados nesta seção, porém, espera-se que os desenhos técnicos sejam enviados também na subseção 3.2.P.3.3 ou alternativamente na seção 3.2.A.1.

3.1.10 Devo continuar informando a lista de equipamentos utilizados no processo de fabricação bem como a capacidade, princípio de funcionamento e foto (planta baixa)?

Sim. Essa informação pode estar na subseção 3.2.A.1 que tem esse escopo (3.2.A.1 Instalações e Equipamentos).

3.1.11 Não é claro exatamente como a Anvisa quer os hiperlinks e a nomeação dos documentos.

Para referência sobre uso de hiperlinks e nomeação de documentos, sugerimos utilizar o documento ICH eCTD Specification V 3.2.2, desenvolvido pelo ICH M2 Expert Working Group, disponível em: https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/eCTD_Specification_v3_2_2_0.pdf

Adicionalmente, fazemos as seguintes recomendações:

- Evitar nomes grandes (mais que 15 caracteres), pois isso pode dificultar a sua abertura;
- Selecionar nomes que identifiquem a que o documento se refere sem necessidade de abri-lo (ex. “validações analíticas”, ou “validação do método de teor”).

Quanto aos hyperlinks, recomendamos que eles estejam presentes quando os documentos fazem referências a outros documentos, ou a partes distantes do mesmo documento (separadas por 10 páginas ou mais).

Importante ressaltar que a informação do caminho completo do arquivo não pode conter mais do que 248 caracteres, caso contrário ele não poderá ser incluído no SIGAD.

3.1.12 Devem ser apresentados dados brutos relativos às validações de metodologias?

Recomenda-se que dados brutos não previstos em norma não sejam enviados. Estão previstos em norma dados brutos (cromatogramas) da seletividade e os cromatogramas referentes ao estudo do perfil de degradação. Além disso, deve ser enviada a ordem de produção do biolote ou de um lote utilizado nos estudos clínicos, seção 3.2.R.4 Ordem(ns) de Produção do(s) Lote(s)/Biolote(s)). No caso de dossiês internacionais onde os dados brutos não constam das seções do CTD, estes devem ser enviados como Anexo da

Seção 3.2.P.5 ou Seção 3.2.R.5 (para IFA, utilizar a Seção 3.2.S.5 Substâncias Químicas de Referência).

3.1.13 Durante o processo de instrução dos documentos no formato CTD devem ser apresentados dados brutos relativos aos dados clínicos?

A resolução atual não prevê a apresentação de dados brutos relacionados à documentação de segurança e eficácia. É esperado que a empresa detenha o acesso a esses documentos, mas que sejam apresentados apenas se requisitado. Quando solicitados, os dados devem ser apresentados no módulo 5.3, na pasta referente ao estudo de cujos dados brutos foram solicitados.

3.1.14 Num processo de exigência cuja solicitação seja apresentação dados brutos, tais dados deverão ser reportados em qual sessão?

Os dados brutos, caso solicitados em exigência, podem ser enviados na seção correspondente a eles (ex. Dados de validação na parte 3.2.P.5.3, dados de estabilidade na subseção 3.2.P.8). Não recomendamos o envio de dados brutos na petição inicial, a menos que eles sejam previstos em norma (ver pergunta anterior).

Alternativamente, os dados brutos podem ser enviados na seção 3.2.R.5.

3.1.15 Como montar o CTD para processos que utilizam produtos combinados, a exemplo os inalatórios? Onde os dados de performance dos devices utilizados em produtos combinados devem ser instruídos?

Inalatórios não são produtos combinados. Produtos combinados são combinações de ativos com dispositivos médicos (ex. *Stent* com fármaco ou implante com fármaco).

Para inalatórios, os dados das embalagens e dos dispositivos devem ser enviados na subseção 3.2.P.7. Os dados de desempenho dos dispositivos, relacionados à quantidade de ativo apresentado, tamanho do spray, etc., devem ser enviados na seção 3.2.P.2 (Desenvolvimento Farmacotécnico) quando se referirem a dados de desenvolvimento do próprio medicamento, conforme preconizado pelo documento Q&A do ICH M4Q referente aos testes de performance de inalatórios (disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_Q%26As_R1_Q%26As.pdf).

Por outro lado, a seção 3.2.R (equivalência farmacêutica) deve ser escolhida quando os dados de desempenho se referirem a uma comparação com o medicamento de referência (no caso, a seção 3.2.R.3.3 Certificado de Equivalência Farmacêutica é utilizada para dados gerados pelo Centro de Equivalência Farmacêutica).

3.1.16 Para o item 3.2.P.7 quando é solicitado "As especificações devem incluir descrição e identificação (dimensões críticas, com desenhos se apropriado)", é necessário fornecer o desenho e dimensões de blisters e frascos?

Em geral, não é necessário fornecer desenhos, visto que tal informação não é prevista na norma. Recomenda-se que sejam incluídas informações mais detalhadas para embalagens funcionais (como embalagens relacionadas à administração de inalatórios). Nesse caso, um desenho pode ser necessário quando for importante para a compreensão do dispositivo.

3.1.17 Como identificar a seção mais adequada para inclusão de documentos requeridos em legislação específica do Brasil, quando os mesmos não se encaixam nas seções já pré-estabelecidas do M3 e módulo regional?

Considerando que o objetivo da adoção do CTD é evitar geração de dossiês específicos para o Brasil, na medida do possível, recomenda-se que:

- Como PRIMEIRA OPÇÃO, todos os documentos sejam incluídos em seção pertinente e relacionada a eles. Por exemplo, se existem requisitos específicos para o Brasil de validação analítica, que esses requisitos também sejam incluídos como parte da subseção 3.2.P.5 (parte 3.2.P.5.3). Outro exemplo é a alocação dos Certificados de Análise (CoAs), incluindo certificados de análise do material de embalagem, na pasta 3.2.R.4, juntamente com a ordem de produção. É importante, para organização interna e discussões futuras das normas, que seja(m) identificado(s) qual(is) documento(s) ou parte(s) do(s) documento(s) foram gerados para atender a legislação específica do Brasil, porém, a permanência de documentos relacionados ao mesmo assunto na mesma seção facilita a análise;

- Como SEGUNDA OPÇÃO, caso a adoção da primeira opção vá gerar retrabalho na elaboração do CTD (**isto é, se for necessário refazer CTD já submetido em outra agência**), recomenda-se que os documentos sejam incluídos na seção 3.2.R, também sinalizando que foram gerados para atender especificamente a legislação brasileira. Esse procedimento é preferível à geração de seções específicas para o Brasil, porque facilita um possível aproveitamento de análise de outra agência. No caso do estudo de degradação forçada do medicamento, por exemplo, em face dos requerimentos específicos da RDC 53/2015 e da necessidade de se elaborar um relatório complementar abordando os aspectos adicionais, este pode ser incluído na seção Regional 3.2.R, no mesmo local onde os dados brutos são inseridos (preferencialmente no Anexo do 3.2.P.5 Controle de Qualidade do Medicamento ou Seção 3.2.R.5 Validação Parcial da Metodologia Analítica Realizada pelo Importador).

- Para outros requisitos específicos não citados, pedimos que as empresas nos encaminhem os casos para análise das situações e proposição de resposta. Estes casos podem levar à atualização deste documento de Perguntas e Respostas.

Em qualquer caso, é sempre importante a identificação (por meio de observações nos documentos) de que eles estão sendo enviados especificamente para o Brasil (i.e. não foram requisitados por outras agências).

3.1.18 As empresas que desejem submeter o módulo 2 em inglês e português devem organizar as pastas de que forma? Devem ser criados dois módulos 2 ou em cada subpasta a empresa deve incluir o arquivo em português e outro arquivo em inglês?

Recomenda-se que a empresa crie apenas um módulo 2 com uma versão do arquivo em português e outra em inglês dentro das subpastas, conforme acontece atualmente. O ICH recomenda que não é adequado criar duas pastas de Módulos 2 perante a granularidade.

De acordo com a RDC Nº 25, DE 16 DE JUNHO DE 2011, que dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa, Art. 4º, §1º, os documentos mencionados no

art. 3º apresentados nos idiomas inglês e espanhol estão dispensados da exigência de tradução para a língua portuguesa. Entretanto, conforme previsão dos parágrafos subsequentes, quando necessária a apresentação a terceiros de documentos originalmente enviados nos idiomas inglês e espanhol, será encaminhada diligência solicitando o envio da tradução dos documentos, em tradução livre.

Desta forma, caso necessário, a Anvisa poderá emitir exigência para que a empresa apresente tradução de todo o módulo 2 para a língua portuguesa, especialmente para a categoria de produtos biológicos destinados a doenças raras. Importante destacar que a apresentação das informações na língua portuguesa agiliza a análise da Anvisa, sobretudo no que diz respeito à elaboração do parecer da análise técnica.

3.1.19 Para produtos biológicos, a RDC 55/2010 solicita a apresentação de Autorização de Funcionamento. No entanto, no Guia 24/2009 não há um módulo específico para colocarmos este documento. Poderia ser incluído no módulo m.1.2.6?

Sim.

3.1.20 Para produtos biológicos, a RDC 55/2010 não solicita a declaração requerida no item 1.5.6.1 Declarações de compromisso de envio de aditamentos. Poderia esclarecer se este documento é mandatário para produtos biológicos?

Atualmente, o Guia 24/2019 traz na seção 1.5.6.1 Declarações de compromisso de envio de aditamentos a necessidade de envio de uma declaração, assinada pelo responsável legal, com o compromisso de petição dos aditamentos (petições secundárias), em até 10 dias contados a partir da submissão do registro e pós-registro, quando aplicável. Entretanto, a partir da proposta atual de envio de toda a documentação CTD na petição inicial do registro (petição primária), e protocolo das petições secundárias apenas fazendo menção à localização das informações do *check list* no dossiê CTD, referida Declaração deixa de ser necessária. Ressalta-se, todavia, que as petições secundárias devem continuar sendo protocolizadas, de forma a permitir a distribuição do processo para as diferentes áreas técnicas responsáveis pela análise do registro, bem como emissão de eventuais exigências técnicas para as empresas. É responsabilidade das empresas efetuar o protocolo destes aditamentos às petições de registro e pós registro.

3.1.21 Qual a formatação esperada para os documentos que são gerados por fontes externas, tais como os dados brutos de validação que são gerados diretamente pelos equipamentos utilizados? É aceitável a apresentação desses documentos como anexos dos relatórios? Nesse caso, a numeração e cabeçalho ainda seriam aplicáveis?

Sim, os documentos com dados brutos podem ser apresentados como anexos. Nestes casos, não é necessário incluir numeração e cabeçalho, pois a intenção é de que estes documentos sejam fornecidos no formato original, sem edições.

3.2 PROTOCOLO

3.2.1. A empresa precisa obrigatoriamente assinar eletronicamente cada documento individualmente submetido no dossiê de registro de medicamento no formato CTD em suporte eletrônico?

Toda a documentação protocolada na Anvisa deve vir acompanhada de uma folha de rosto, conforme modelo disponível no portal da Anvisa, além do comprovante de pagamento de taxa. Esses são os únicos documentos que devem ter cópia física impressa e devem ser protocolados juntamente com o(s) envelope(s) lacrado(s) contendo a(s) mídia(s) eletrônica(s). A cópia física impressa não isenta a apresentação da folha de rosto na pasta 1.2.1, do formulário de petição na pasta 1.2.3, e do comprovante de pagamento de taxa na pasta 1.2.5 do módulo 1 da respectiva mídia eletrônica.

Com a finalidade de identificar a autoria e garantir autenticidade dos documentos enviados em suporte eletrônico, a folha de rosto, deve ser assinada digitalmente pelo representante legalmente autorizado pela empresa, com a utilização de certificado do tipo e-CNPJ ou e-CPF, emitido por autoridade certificadora reconhecida pela Infraestrutura de Chaves-Públicas Brasileira – ICP/Brasil. Não há necessidade de assinar todos os arquivos digitais individualmente, já que um *pen drive* contém vários arquivos digitais.

O tipo de assinatura a ser utilizado deve ser a assinatura eletrônica anexada (*attached*), a qual deve estar visível no rodapé da folha de rosto, no campo destinado à assinatura.

3.2.2. Conforme Guia 24/19, os dossiês em CTD devem ser protocolados fisicamente, porém, não é possível gerar o número de expediente através do número de conhecimento no site da Anvisa, então a empresa tem solicitado o expediente via fale conosco. A Anvisa prevê alguma forma de facilitar essa situação?

Para todo documento protocolizado manualmente, o número de expediente é gerado quando realizamos o cadastro. Quando a empresa realiza a consulta pela ferramenta de "[Consulta à situação de documentos](#)", realmente o número de expediente não aparece. Porém, atualmente, a empresa tem recebido na caixa postal o comprovante de protocolização assim que realizamos o cadastro. O comprovante apresenta o número do expediente.

3.2.3. Como proceder com a submissão das petições secundárias relacionadas tanto aos processos de registro como de pós-registro.

A documentação do registro em formato CTD deve ser peticionada de forma manual, em uma única mídia eletrônica.

No entanto, de forma a possibilitar a análise de cada área da GGMed, faz-se necessário o protocolo das petições secundárias referenciadas a seguir. Essas petições devem ser protocolizadas no peticionamento ASP de forma eletrônica ou manual, de acordo com as regras do código de assunto de peticionamento, podendo a empresa optar nos casos em que ambas as opções estão disponíveis.

- a. Documentação para análise de bula, dizeres de rotulagem e nome comercial (disponível apenas em formato eletrônico)
- b. Formulário de informações relativas à documentação de registro (FIDR) (disponível apenas em formato eletrônico)
- c. Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE) (disponível apenas em formato eletrônico)

- d. Estudo de qualificação de impurezas e produtos de degradação (disponível para petição manual e eletrônica)
- e. Documentação para avaliação de segurança e eficácia (disponível para petição manual e eletrônica)
- f. Estudo de biodisponibilidade relativa (disponível para petição manual e eletrônica)
- g. Estudo de bioisenção (disponível para petição manual e eletrônica)
- h. Plano de gerenciamento de risco/plano de minimização de risco

No caso de processos em formato CTD, sugerimos que as petições secundárias sejam protocolizadas de forma eletrônica.

Independentemente da forma de protocolo, foi incluída uma orientação para que, em cada item do *checklist*, a empresa faça anexação de um documento que referencie o item solicitado com a pasta onde tal informação poderá ser localizada na mídia eletrônica. Além disto, não se espera que os itens do *checklist* sejam enviados como documentos separados, mas a submissão das informações deve seguir a granularidade escolhida do dossiê CTD. Na protocolização da petição secundária, ao referenciar a localização da informação no dossiê CTD (petição primária), não é necessário submeter a informação ou documento novamente (ex. inserir a bula e rotulagem no módulo 1, seções 1.5.3.1 e 1.5.3.2, da petição inicial, e apenas referenciar localização da informação no dossiê durante a submissão da petição secundária eletrônica à CBRES).

Para facilitar entendimento sobre protocolo das petições secundárias, tentamos resumir as informações na tabela abaixo:

Tabela 1: Petições vinculadas às petições primárias de registro e pós registro de medicamentos por tipo de petição, forma de peticionamento e sistema de peticionamento:

Tipo de petição	Forma de Peticionamento	Sistema de peticionamento
Petições secundárias de processos de registro e pós registro	Protocolo manual ou eletrônico*, de acordo com as regras do código de assunto de peticionamento	Peticionamento ASP
Petições de aditamento após o protocolo da mídia em formato CTD**	Unicamente em formato eletrônico	Sistema Solicita
Cumprimento de exigência em formato CTD***	Protocolo manual em mídia eletrônica (<i>pen drive</i>)	Peticionamento ASP
Atualizações pós-registro (HMP)	Formato CTD: protocolo manual (lista de códigos de assunto) Formato não CTD: protocolo eletrônico (lista de códigos de assunto)	Peticionamento ASP

Petições administrativas que não possuem interferência com o formato CTD****	Peticionamento eletrônico	Sistema Solicita
------------------------------------------------------------------------------	---------------------------	------------------

Fonte: elaboração própria.

Notas:

* Preferencialmente, no caso de processos em formato CTD, sugerimos que as petições secundárias sejam protocolizadas de forma eletrônica.

** No aditamento sempre deve ser enviada uma descrição detalhada do que está sendo complementado.

*** Nos casos em que o cumprimento não demanda a necessidade de envio de uma nova subseção, ou seja, trata apenas de um esclarecimento sobre algum documento já apresentado, este poderá ser feito de forma eletrônica, via Solicita.

**** O Guia cita uma lista com todas as petições administrativas que não possuem interferência com o formato CTD. Nova migração de códigos de assunto de petição para o Sistema Solicita estará disponível a partir do dia 01/12/2022 (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-migra-assuntos-administrativos-de-medicamentos-para-o-solicita>).

3.2.4. Como enviar petições de aditamento após o protocolo da mídia em formato CTD?

As petições de aditamento devem ser protocolizadas, via Solicita, unicamente em formato eletrônico.

No aditamento sempre deve ser enviada uma descrição detalhada do que está sendo complementado. Não se recomenda enviar um aditamento sem descrever detalhadamente o que foi incluído.

Nestes casos, devem ser encaminhadas apenas as seções atualizadas, respeitando a granularidade anteriormente definida e indicando qual documento aquele novo documento visa complementar.

Importante esclarecer que a petição de aditamento não deve ser utilizada para substituir documentos que já foram apresentados na petição de registro. Neste sentido, não é recomendado que a empresa envie, por aditamento, alteração do processo de produção ou do fabricante de IFA, por exemplo, antes ou durante a análise do registro. Por outro lado, se a intenção da empresa for somente “substituir” a seção/subseção do CTD por uma seção/subseção mais completa (ex. mandar seção 3.2.P.8 com dados de estabilidade atualizados), de acordo com a granularidade do registro, neste caso, o aditamento em formato eletrônico, via Solicita, pode ser utilizado.

3.2.5. Como as exigências de processos em formato CTD devem ser cumpridas, em formato físico, eletrônico ou misto?

Os cumprimentos de exigência em formato CTD devem ser enviados em formato manual em mídia eletrônica. Importante ressaltar que, ao decidir se um ou mais documentos ou arquivos são apropriados, a mesma granularidade deve ser usada ao longo da vida do dossiê, já que a intenção é que os documentos/arquivos sejam substituídos por completo quando as informações forem alteradas.

Nos casos em que o cumprimento não demanda a necessidade de envio de uma nova subseção, ou seja, o cumprimento trata apenas de um esclarecimento sobre algum documento já apresentado, entendemos que este poderá ser feito de forma eletrônica, via Solicita.

Sabemos que o Sistema Solicita indica as exigências enviadas e estas permanecem no sistema mesmo depois de cumpridas manualmente. Elas só desaparecem da aba a partir do momento em que são cumpridas via Sistema ou que a empresa selecione, no filtro avançado, a opção de não visualizar exigências vencidas. No entanto, a GGTIN trabalha em uma evolução para que as exigências cumpridas manualmente desapareçam da lista de exigências em aberto do Solicita.

3.2.6. Como deve ser feita a atualização da granularidade no cumprimento de exigência: deve ser enviado todo ou somente o módulo atualizado?

Informamos que não deve ser enviado o CTD inteiro novamente, apenas as seções/subseções que sofreram mudança em decorrência da exigência. Por exemplo, é comum que decorrente de uma exigência seja necessário enviar dados adicionais / substitutivos de validação (nova linearidade, nova seletividade), e esses dados precisam ser incluídos na subseção 3.2.P.5.3, demandando necessidade de envio desta subseção além da efetiva resposta à exigência.

3.2.7. Como deverão ser feitas as atualizações pós-registro que são por HMP para os casos em que ainda não se adotou o CTD e para os casos em que já foi adotado?

É opção da empresa migrar para o CTD, mas, uma vez adotado o novo formato, todos os petições posteriores devem seguir o mesmo padrão, incluindo o protocolo do HMP.

Dessa forma, a empresa que utiliza o formato CTD, deverá peticionar, de forma manual, qualquer um dos códigos abaixo:

11354 - ESPECÍFICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11355 - ESPECÍFICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11344 - GENÉRICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11345 - GENÉRICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11356 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11357 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11346 - MEDICAMENTO NOVO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11347 - MEDICAMENTO NOVO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11350 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11351 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11358 - PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11359 - PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11297 - RADIOFÁRMACO - Histórico de mudanças do produto com inclusão de modificação exclusiva HMP
11352 - RADIOFÁRMACO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11353 - RADIOFÁRMACO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
10887 - RADIOFÁRMACO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão e modificação exclusiva HMP
11348 - SIMILAR - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD
11349 - SIMILAR - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP - Formato CTD

Para os casos em que a empresa não adotou o formato CTD, o protocolo do HMP é feito de forma eletrônica (petição ASP), utilizando um dos códigos de assunto abaixo:

11395 - DINAMIZADO - (CLONE) - Histórico de mudanças de produto sem inclusão de modificações exclusiva de HMP
11393 - DINAMIZADO - Histórico de mudanças de produto com inclusão de modificações exclusiva de HMP
11394 - DINAMIZADO - Histórico de mudanças de produto sem inclusão de modificações exclusiva de HMP
10240 - ESPECÍFICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP
10433 - ESPECÍFICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP
11309 - ESPECÍFICO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo com inclusão de modificações exclusiva de HMP
11310 - ESPECÍFICO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo sem inclusão de modificações exclusiva de HMP
10241 - GENÉRICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP
10434 - GENÉRICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP
10898 - GENÉRICO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo com inclusão de modificações exclusiva de HMP
10895 - GENÉRICO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo sem inclusão de modificações exclusiva de HMP
10630 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP
10631 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP
11307 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo com inclusão de modificações exclusiva de HMP
11308 - MEDICAMENTO FITOTERÁPICO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo sem inclusão de modificações exclusiva de HMP
10242 - MEDICAMENTO NOVO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP
10435 - MEDICAMENTO NOVO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP
10897 - MEDICAMENTO NOVO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo com inclusão de modificações exclusiva de HMP
10894 - MEDICAMENTO NOVO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo sem inclusão de modificações exclusiva de HMP
10432 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudança do Produto com inclusão de modificação exclusiva do HMP
10431 - PRODUTO BIOLÓGICO - Histórico de Mudança do Produto sem inclusão de modificação exclusiva do HMP
12083 - PRODUTO BIOLÓGICO (CLONE) - Histórico de Mudança do Produto com inclusão de modificação exclusiva do HMP
12084 - PRODUTO BIOLÓGICO (CLONE) - Histórico de Mudança do Produto sem inclusão de modificação exclusiva do HMP
10701 - PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP
10702 - PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP
11311 - PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo com inclusão de modificações exclusiva de HMP
11312 - PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo sem inclusão de modificações exclusiva de HMP
11297 - RADIOFÁRMACO - Histórico de mudanças do produto com inclusão de modificação exclusiva HMP
10887 - RADIOFÁRMACO - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão e modificação exclusiva HMP
10243 - SIMILAR - Histórico de Mudanças do Produto com inclusão de modificação exclusiva HMP
10436 - SIMILAR - Histórico de Mudanças do Produto sem inclusão de modificação exclusiva HMP
10899 - SIMILAR (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo com inclusão de modificações exclusiva de HMP
10896 - SIMILAR (CLONE) - Histórico de mudanças de protocolo sem inclusão de modificações exclusiva de HMP

Para produtos biológicos, o P&R da RDC 413/2020 e IN 65/2020 dispõe, no item 3.1.9., que as seções do CTD devem ser atualizadas na próxima submissão de uma alteração “Maior” ou “Moderada” que contemplem as mesmas seções modificadas pelas alterações menores, uma vez que no HMP de biológicos não são anexados documentos referentes às mudanças pós-registro.

No caso de medicamentos sintéticos, todas as mudanças que ocorrem dentro de um mesmo período do HMP e impactam uma mesma seção do CTD devem ser incluídas no formulário de petição para o HMP, conforme Anexo I da RDC 73/2016, incluindo ensaios e provas, que deverão ser enviadas no *pendrive* com mudanças diferenciadas cronologicamente para as seções do CTD impactadas. É importante que a empresa faça a diferenciação entre mudanças paralelas (realizadas ao mesmo tempo), em que as provas são referentes a estas mudanças, e mudanças separadas, nos casos em que as provas mais recentes e as provas anteriores a ela devem ser enviadas no mesmo HMP, com as respectivas datas de mudança.

3.2.8. Como devem ser feitas as petições administrativas que possuem correlação com os módulos do CTD, como, por exemplo, correção de dados na base que pode demandar dados de produção ou desenvolvimento ou que impactem na FP?

O Guia cita uma lista com todas as petições administrativas que não possuem interferência com o formato CTD e por isso devem ser peticionadas em formato eletrônico, via sistema solicita, a partir do dia 01/02/2022.

3.2.9. Os processos de registro de medicamentos clones podem ser instruídos em formato CTD?

Por serem informações simples, solicitamos que os processos de clone sejam instruídos de forma eletrônica, sem o envio da informação em formato CTD.

3.2.10. Qual motivo para a divergência entre o conteúdo do pen drive submetido e os documentos constantes no sistema da Anvisa, disponíveis ao especialista?

O conteúdo do *pendrive* é inserido no SIGAD automaticamente através de um aplicativo. Todos os arquivos do *pendrive* são capturados e inseridos no SIGAD. Pode acontecer de ocorrer algum erro nesta captura do *pendrive* para o repositório ou o conteúdo do *pendrive* não estar devidamente configurado. De toda forma, orientamos os especialistas a sempre consultarem o *pendrive* antes de emitir uma exigência.

3.2.11. Podem ser enviados arquivos maiores de 60MB?

Conforme o guia:

“Todos os arquivos da mídia eletrônica devem seguir o disposto nos “PRINCÍPIOS GERAIS” deste guia e devem atender aos seguintes requisitos:

I – formato de arquivo PDF (*Portable Document Format*), permitindo busca e cópia textual;

II – preferencialmente utilizar tamanho máximo de 60MB (sessenta *megabytes*) por arquivo.

3.2.12. Em que situações a mídia eletrônica pode ser devolvida para a Empresa? Se o assunto não estiver presente na IN 50/19, a mídia será devolvida?

De acordo com o Guia:

“Serão devolvidos pelo Protocolo da Anvisa, com a indicação das correções necessárias, os documentos protocolados em mídia eletrônica que:

I – não atenderem aos requisitos e procedimentos indicados neste Guia, no que se refere às recomendações de protocolo;

II - encontrarem-se danificados ou com leitura do arquivo prejudicada;

III – não apresentarem conteúdo;

IV – estiverem protegidos por senha.

Ressaltamos que a devolução pelo Protocolo da Anvisa não constitui o indeferimento do pleito mas uma oportunidade para sanar incorreções.”

O Protocolo/GEDOC não devolve documentos de assuntos não listados na IN 50/2019.

Ressaltamos que será devolvida a documentação em formato CTD (*pendrive*) que vier com o uso de algum tipo de criptografia que impeça o Protocolo de abrir os arquivos e incluí-los no SIGAD. Neste caso, a documentação é devolvida para que a Empresa faça os ajustes necessários de forma a disponibilizar a senha de acesso durante o protocolo ou retirar criptografias que impeçam o acesso aos documentos.

3.2.13. A empresa ainda não conseguiu adotar o formato CTD conforme guia nº 24/2019 devido à limitação do uso de mídia eletrônica com senha. Por políticas de segurança da informação da companhia, as mídias eletrônicas, obrigatoriamente, devem possuir senha e a mesma deve ser encaminhada por via distinta.

Infelizmente o envio de senha em separado do dossiê não é conveniente para Anvisa. Isso porque a senha poderá não ser enviada ou não ser localizada, o que irá impedir o acesso à documentação e consequente inclusão nos nossos sistemas de informação para análise. A partir do momento em que a documentação é entregue no Protocolo, todos os servidores devem garantir o sigilo das informações, por isso não vemos problemas de a senha ser enviada junto com a documentação apresentada.

3.2.14. A ANVISA está considerando o uso de sistemas clouds como uma alternativa às mídias eletrônicas? A adoção de tais sistemas resolveria a questão do uso das senhas em mídias eletrônicas, bem como a limitação do uso de pen drive por algumas empresas.

A Anvisa está avaliando algumas estratégias para resolução do problema de envio de mídias. Uma dessas estratégias seria o peticionamento por nuvem, porém, ainda não houve conclusão se essa é a melhor solução para atender à necessidade da Anvisa e do setor regulado. Assim que houver a definição sobre a estratégia, a GGMed e a GGTIN disponibilizarão a solução considerada mais viável pela alta administração da Agência.

3.2.15. Existe alguma limitação técnica com relação ao número de caracteres dos caminhos dos arquivos e/ou nome dos arquivos?

Já tivemos casos de devolução de documentos (pen drives) por identificarmos que arquivos com nomes muito grandes (mais de 200 caracteres) não eram recepcionados pelo SIGAD. Desta forma, sugerimos que, preferencialmente, os nomes dos arquivos não tenham mais do que 200 caracteres.

3.2.16. Para as petições que não requerem no checklist o formulário de petição, a empresa precisaria continuar enviando FP em todas as submissões em formato CTD? Por exemplo: Aditamento ao processo.

Se o *checklist* não solicita o FP, a empresa não precisa enviá-lo.

3.2.17. Especificamente para o aditamento “AD HOC”, é necessário o reenvio da documentação completa ou somente dos estudos clínicos?

Para os aditamentos de material “AD HOC”, esclarecemos que apenas as informações necessárias para a avaliação pelo consultor deverão ser enviadas. Dessa forma, a petição deverá conter, exclusivamente, os documentos referenciados no respectivo *checklist* de peticionamento e destinados à análise por consultores “AD HOC”. Além disto, destacamos que o peticionamento deste aditamento deve ocorrer de forma manual, por meio do envio de um único *pen drive*, cujo conteúdo deve ser estruturado conforme o *checklist*.

3.2.18. Qual o prazo que a empresa tem para ressubmeter caso haja recusa do protocolo por problemas técnicos?

Quando um documento for recusado pela GEDOC, em sendo uma petição inicial (registro ou pós registro) não há prazo para ressubmissão. Em sendo um cumprimento de exigência, a empresa precisa protocolizar até o prazo de vencimento da exigência.

3.2.19. O Aditamento formato CTD deve ser feito em TODA submissão que seja feita no formato CTD ou apenas na primeira submissão daquele produto em formato CTD?

Para fins de controle interno da Anvisa, o aditamento formato CTD deverá ser protocolado uma única vez na primeira submissão em formato CTD (seja registro ou pós-registro), somente com o documento requerido no *checklist* atualizado.

Eles servem apenas para identificarmos quais petições ou processos estão no formato CTD.

Devem ser utilizados um dos seguintes assuntos:

11360 - GGMed – Aditamento formato CTD – Registro

11361 – GGMed – Aditamento formato CTD – Pós Registro

3.2.20. Na folha de rosto a empresa pode colocar o número de folhas como “não aplicável”, uma vez que não há numeração sequencial de páginas entre os módulos e seções do CTD?

Sim. Isso é válido tanto para a folha de rosto apresentada impressa, durante o protocolo da mídia eletrônica, como para a folha de rosto apresentada na seção 1.2.1 no *pendrive*.

3.2.21. Haverá algum assunto de petição para apresentação da documentação no formato CTD?

Não há código de assunto específico, à exceção do HMP. Os códigos podem ser consultados no *link*: [Consulta de assuntos de petição — Português \(Brasil\) \(www.gov.br\)](http://www.gov.br)

Caso não consiga localizar o código de assunto da petição primária no peticionamento manual, basta entrar em contato com a GGMed.

3.3 ADEQUAÇÃO DE PRODUTOS REGISTRADOS

3.3.1 Se fizermos um pós-registro pela primeira vez, podemos preencher somente as seções foco da alteração ou devemos construir todo o histórico do produto em CTD integral?

A empresa que optar por utilizar o formato CTD deve submeter documentos apenas para os módulos, seções e subseções específicas impactadas/relacionadas à mudança pós-registro, além do protocolo do código de assunto 11361 – GGMed – Aditamento formato CTD – Pós Registro, o qual deve ser peticionado eletronicamente com o documento requerido no *checklist* (conteúdo atualizado). a Declaração de Pacote Eletrônico idêntico ao pacote Físico conforme modelo disponibilizado no guia na seção 1.A.

3.3.2 Muitos dos relatórios técnicos atualmente submetidos são defasados quando comparados a todas as informações presentes no formato CTD. Com isso, a Anvisa pretende estabelecer algum prazo para envio dos relatórios neste novo formato?

Não faremos a atualização dos documentos enviados antes da publicação do Guia 24/19. A empresa que optar por utilizar o formato CTD depois que o medicamento estiver registrado, deverá submeter documentos apenas para os módulos, seções e subseções específicas impactadas/relacionadas à mudança pós-registro mais o assunto 11361 – GGMed – Aditamento formato CTD – Pós Registro, o qual deve ser peticionado eletronicamente com a Declaração de Pacote Eletrônico idêntico ao pacote Físico conforme modelo disponibilizado no guia na seção 1.A.

3.3.3 Para renovação de registro é necessário utilizar o formato CTD ou basta que sejam cumpridos os requisitos da RDC 317/2019?

Para as petições de renovação, a empresa deverá cumprir com os requisitos da RDC 317/19, o qual solicita o envio de formulário de petição, nota fiscal de comercialização (ou declaração de interesse quando produto apresentar descontinuação temporária de fabricação) e comprovante de pagamento. Além disto, o código de assunto referente à renovação de registro passará a constar da lista de petições administrativas não impactadas pelo CTD.

3.4 GRANULARIDADE

3.4.1 Qual granularidade se espera ver no índice do CTD no módulo 1?

O índice do Módulo 1 é considerado uma pasta opcional e alguns países não a solicitam. Desta forma, o índice compõe o arquivo junto com as pastas. No eCTD também não há pasta para o índice.

Além disto, o Módulo 1 é regional e está previsto no Anexo I do Guia 24, porém sua granularidade não está inclusa nas tabelas de granularidade inseridas no Guia 24 e no Guia M4. O arquivo Excel Sindusfarma5 publicado junto com o Guia 24 contém alguns aspectos sobre granularidade do Módulo 1 e nomeação padrão, conforme previsto no guia M4.

3.4.2 Qual a expectativa da agência a respeito do módulo 2 e seus conteúdos?

O módulo 2 é um resumo dos documentos enviados nos módulos 3, 4 e 5. Espera-se que sejam enviados resumos gerais e justificativas, sem envio de dados repetidos.

Quando uma alteração pós-registro implicar alteração nas informações constantes nos itens de 2.3 a 2.7 do Módulo 2 do CTD, além de incluir a documentação técnica específica nos Módulos 1, 3, 4 e 5, a empresa deve atualizar o Módulo 2 da seguinte forma:

- Para os itens 2.3 (Resumo Geral da Qualidade); 2.4 (Visão Geral Não-Clínica); e 2.5 (Visão Geral Clínica), atualizar as seções revisadas incluindo uma cópia com controle de alterações e outra sem controle de alterações da seção do item alterada. Um documento detalhando claramente as alterações propostas em forma de adendo pode ser submetido no lugar da cópia da seção do item com controle de alterações.
- Para os itens 2.6 (Resumos Não-Clínicos Escritos e Tabulados); e 2.7 (Resumo clínico), incluir os respectivos resumos, caso novos estudos tenham sido apresentados.

Considerando que o próprio módulo 2.3 é parte de uma discussão no novo grupo de revisão do guia M4Q, nesse momento não entendemos ser pertinente uma discussão mais aprofundada desse módulo.

3.4.3 A empresa tem encontrado dificuldade em correlacionar módulo e seção do CTD com os documentos do checklist da RDC 200/17. Por exemplo, em que seção/módulo devem ser encaminhados os documentos: métodos gerais, justificativas de não utilização de método farmacopeico (doc 13.c

e 19.b e .c), relatório de desenvolvimento de solubilidade (doc 16.j) e perfil de dissolução (doc 16.j), perfil comparativo de impurezas (doc 22)?

Métodos gerais: primeira opção: 3.2.P.5.2.

Justificativas de não utilização do método farmacopeico: primeira opção: 3.2.P.5.6.

Relatório de desenvolvimento de dissolução: primeira opção: 3.2.P.2 - **necessário enviar o relatório completo (como anexo ou seção separada).**

Perfil de dissolução: primeira opção: 3.2.P.2 ou 3.2.R.3.3.

Perfil comparativo de impurezas: primeira opção: 3.2.P.5.6.

3.4.4 Qual a orientação da agência quanto à organização das pastas no HMP em formato CTD? As empresas poderão dividir as pastas em alterações suplementares e alterações pós registros?

De modo geral, espera-se que as informações suplementares não tenham impacto no CTD. Porém, reiteramos a recomendação geral de enviar o documento/arquivo que sofreu mudança.

É importante que a empresa faça a diferenciação entre mudanças paralelas (realizadas ao mesmo tempo), em que as provas são referentes a estas mudanças, e mudanças separadas, nos casos em que as provas mais recentes e as provas anteriores a ela devem ser enviadas no mesmo HMP, com as respectivas datas de mudança.

Para produtos biológicos, consultar o PeR da RDC 413/2020 e IN 65/2020.

3.4.5 Definida a granularidade de um dossiê CTD, a empresa pode optar por modificar essa granularidade?

Em geral, não se deve modificar a granularidade.

3.4.6 Quando um módulo não for aplicável ao produto, como no caso de estudos pré-clínicos, a granularidade deve ser apresentada mesmo que em branco?

De acordo com o documento de perguntas e respostas do Guia ICH M4 organização de documentos, as seções/subseções que não possuem conteúdo não devem ser apresentadas.

3.4.7 Nos casos em que o item do CTD contemple itens que fazem parte do checklist, estes devem ser apresentados em duplicidade ou será encaminhado apenas uma justificativa que o item já foi encaminhado em algum módulo do CTD?

Recomendamos justificar e referenciar o item do CTD no *checklist*, porém, o responsável pela submissão deverá revisar a documentação, a fim de garantir que ela responde a todos os itens do *checklist*. Recomenda-se ainda que a empresa responsável pela submissão faça uma correlação entre o *checklist* e o CTD, informando em que seção ou subseção do CTD está cumprido cada item do *checklist*. Não se espera que os itens do *checklist* sejam enviados como documentos separados, mas a submissão das informações deve seguir a granularidade escolhida do dossiê CTD. Na protocolização da petição secundária, ao referenciar a localização da informação no dossiê CTD (petição primária), não é necessário submeter a informação novamente.

3.4.8 O Guia CTD prevê a submissão de relatórios de estudos clínicos no formato harmonizado ICH E3. Entretanto, para estudos de Bioequivalência/Biodisponibilidade Relativa, a CETER possui modelos próprios de relatórios, que não correspondem ao formato de estruturação de relatório esperado para o CTD. A agência possui alguma orientação específica para estes casos, com a forma esperada de alocação dos relatórios dentro das pastas do CTD?

Em razão da publicação do guia 24/2019, o formato CTD passou também a ser aceito para submissão dos estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa. Entretanto, é importante que as informações contidas em formato próprio sejam correspondentes ao conteúdo descrito pela RE 895/2003. É importante destacar que para os estudos submetidos à CETER, os relatórios bioanalíticos descritos na subseção "5.3.1.4 Relatórios de Métodos Analíticos e Bioanalíticos para Estudos em Humanos" referem-se tanto ao relatório bioanalítico dos estudos propriamente dito bem como ao relatório de validação bioanalítica. Sendo assim, espera-se a submissão de ambos os documentos.

É necessária também a submissão da planilha de Bioequivalência em formato MS-Excel preenchida na pasta "5.3.1.2 - Relatórios dos Estudos Comparativos de BD e Bioequivalência (BE)", conforme modelo próprio disponível no sítio eletrônico da Anvisa (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/bioequivalencia/modelos-e-formularios>).

Além disso é necessário incluir na pasta "Módulo 1, subseção 1.5.6.3.2" a descrição dos estudos submetidos para análise da CETER utilizando o modelo de declaração e identificação do estudo de BD e BE preenchido disponível no sítio eletrônico da Anvisa (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/equivalencia-terapeutica/modelos-e-formularios-1/modelo-de-declaracao-e-identificacao-do-estudo-de-bd-e-be/view>).

Com a revisão do Guia 24, espera-se que haja alteração das previsões para aceitar documentos nos formatos Excel e Word, não previstos atualmente, além disto, espera-se incluir que esta subseção inclua todos os estudos, tanto SINEB (Sistema de Informações de Estudos de Equivalência e Bioequivalência) como não SINEB.

3.4.9 O que deve ser informado na seção 3.2.R.6?

A empresa deve detalhar neste item sua estratégia de controle para assegurar que os atributos críticos de qualidade e parâmetros críticos de processo estejam dentro dos intervalos definidos.

A estratégia de controle deve detalhar todos os controles efetuados, sejam eles, controles em processo, testes em matérias-primas, materiais de embalagem, utilidades, instalações, produtos intermediários, a granel ou acabados.

Como estas informações já são submetidas em outras partes do dossiê (2.3.S. INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (nome, local de fabricação) / 3.2.P MEDICAMENTO (NOME, FORMA FARMACÊUTICA) - 3.2.P.3.1 Local de

fabricação (nome, forma farmacêutica) e 3.2.S.2 Fabricação (nome, local de fabricação) - 3.2.S.2.4 Controles de Etapas Críticas e Intermediários (nome, local de fabricação) para produtos biotecnológicos), a sugestão é que em futura revisão do Guia 24 esta seção seja retirada.

3.4.10 Em qual seção/módulo deve ser incluída a informação a respeito da avaliação de nitrosaminas? Entendemos ser possível manter a granularidade 32p2_pharm_develop. O entendimento está correto?

Recomendamos manter a granularidade 32p2_pharm_develop, porém notamos que este documento não é requisitado por legislação no momento.

3.4.11 Em relação aos IFAs para os quais será solicitado o CADIFA os documentos requeridos no Art. 23 da RDC 200/2017 que não possuem um item específico no Guia 24, a inclusão de tais informações poderiam ser feitas na seção 1.4 Outras informações administrativas?

Sim.

3.4.12 Como a agência vê o referenciamento de pastas com a finalidade de não repetir os mesmos documentos em pastas diferentes?

Recomendamos que o referenciamento seja adotado ao invés da repetição de documentos.

3.4.13 Para a Inclusão de novo DIFA sem CADIFA, onde deve ser alocado o documento Carta do detentor do DIFA, em nome do solicitante do registro de medicamento e com o número de referência do DIFA, autorizando o uso do DIFA como parte da análise do medicamento objeto da petição de pós-registro?

Deve ser alocado no item 1.4 - Outras informações administrativas.

3.4.14 Quando não houver CADIFA, e o detentor do DMF não é o detentor de registro do medicamento, a seção 3.2.S deve conter o DMF – parte aberta?

Sim.

3.4.15 A parte fechada do DMF poderá continuar sendo enviado através de aditamento específico?

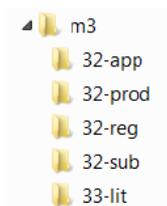
Sim.

3.4.16 Para medicamentos sintéticos e semissintéticos, o critério de restrição de venda não deve ser englobado na introdução geral do medicamento?

Recomenda-se que esse racional seja apresentado juntamente com o racional técnico do produto, previsto na seção 1.2.2 Justificativa.

3.4.17 O Guia 24 menciona que “3.2.S.4.1 Especificação (nome, local de fabricação): Deve ser fornecida a especificação do IFA emitida pelo fabricante do IFA e a especificação adotada pelo fabricante do medicamento, no caso de especificações diferentes, na forma de anexo.” Como a informação deve ser fornecida?

De acordo com o Guia M8 electronic Common Technical Document (eCTD) v4.0, a estrutura de pastas do Módulo 3 – Qualidade, deve seguir o seguinte esquema:

Figure 13: Module 3 Folder Structure

Section in CTD	Description	Folder Name
3.2.A	Appendices	<i>32-app</i>
3.2.P	Drug Product	<i>32-prod</i>
3.2.R	Regional Information	<i>32-reg</i>
3.2.S	Drug Substance	<i>32-sub</i>
3.3	Literature References	<i>33-lit</i>

A orientação geral é de que novas pastas devem ser criadas apenas com a função de organizar pastas com o mesmo nome. Portanto, a subseção 3.2.S.4.1 Especificação (nome, local de fabricação) deve ser apresentada como arquivos PDF dentro da pasta 3.2.S INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (NOME, LOCAL DE FABRICAÇÃO) (32s41-spec > specification-var.pdf). A mesma orientação vale para as subseções 3.2.S.4.2 (analytical-procedure.pdf) e 3.2.S.4.3 (validation-analyt-procedure.pdf) subsequentes.

3.4.18 Onde devem ser enviados os perfis de dissolução para registro e pós registro?

Os perfis de dissolução comparativos podem ser enviados em locais diferentes do Dossiê, dependendo do caso.

No registro de medicamentos genéricos e similares, o perfil de dissolução que deve ser enviado em todos os casos é o de comparação do medicamento teste *versus* o medicamento de referência. Este perfil de dissolução deve ser feito conforme previsto na RDC 31/2010, o que significa, entre outros requisitos, a realização em centro de EQFAR. Este perfil de dissolução deve ser preferencialmente apresentado no item 3.2.R.3.3 em conjunto com o estudo de equivalência farmacêutica.

Uma opção alternativa, que também pode ser aceita, é o item 3.2.P.2, seja no subitem 3.2.P.2.1 ou ainda como um anexo (separado de cada uma das seções). Ressalta-se que, especialmente para dossiês submetidos em outros países, pode já haver um perfil de dissolução comparativo no item 3.2.P.2, entretanto, é possível que este documento não cumpra com os requisitos da regulação brasileira (ex. não tenha sido realizado por centro de EQFAR). Nesse caso, é necessário enviar outro perfil de dissolução que cumpra com esses requisitos.

O mesmo raciocínio se aplica aos perfis de dissolução com finalidade de bioisenção das diferentes concentrações.

Em mudanças pós-registro, pode haver necessidade de envio de dois tipos diferentes de perfis de dissolução, dependendo do caso:

- Quando houver necessidade de perfil de dissolução do produto *versus* uma versão anterior dele mesmo (ex. mudanças menores, mudanças que não requerem estudo de bioequivalência), este perfil de dissolução deve ser enviado no item 3.2.R.8.2, podendo, alternativamente, ser enviado no item 3.2.P.2, desde que cumpra com todos os requisitos da RDC 31/2010;
- Quando houver necessidade de perfil de dissolução do produto *versus* medicamento de referência (ex. mudanças que requerem estudo de bioequivalência), deve-se seguir a mesma lógica do registro (vide acima).
- Eventualmente, caso sejam enviados os dois perfis de dissolução (produto *versus* referência e produto *versus* condição aprovada), eles podem ser enviados nos itens 3.2.R.3.3 e 3.2.R.8.2 (respectivamente), ou, ainda, podem ser enviados no item 3.2.P.2.
- Caso haja necessidade de perfil de dissolução para bioisenção das demais concentrações, a mesma lógica do registro também deve ser seguida.

3.4.19 No contexto de registro de medicamentos, o perfil de dissolução comparativo e Relatório de equivalência farmacêutica devem ser alocados no item 3.2.R.3.3?

Sim.

No caso de pós registro que requeira apresentação do perfil de dissolução comparativo, este documento deve ser apresentado no item 3.2.R.8.2.

3.4.20 Para registro de medicamentos genéricos e similares, é necessário o envio das seções 2.4 e 2.6? Caso positivo, o que deve ser apresentado, visto que não terá o módulo 4 para essas categorias de medicamentos?

Para genéricos e similares, como estas seções não são aplicáveis para a categoria regulatória, as pastas não devem ser apresentadas.

3.4.21 O relatório do estudo de estabilidade, que contempla informações como: perfis cromatográficos, gráficos estatísticos, resultados dos ensaios dos períodos avaliados, entre outras, é suficiente para o atendimento do conteúdo do item 3.2.P.8.3?

Só é preciso enviar o protocolo quando as informações não estiverem disponíveis no relatório. Nestes casos, uma justificativa pode ser apresentada no *checklist*. Caso contrário, os dois documentos devem ser apresentados e o protocolo deve ser apresentado no item 3.2.P.8.3.

3.4.22 Qual a expectativa da Agência com relação ao recebimento do módulo 2.3.R CTD, uma vez que se tratam de documentos locais/regionais fora do formato CTD (por exemplo, *batch records*, quadros comparativos, qualificação de transporte)?

De acordo com o Guia 24, essa seção consta com a cor rosa com a legenda “um documento pode ser apresentado neste nível” e uma nota “As opções de granularidade para o RGQ - Resumo Geral da Qualidade estão disponíveis para acomodar as diferentes complexidades dos medicamentos. Um requerente pode enviar um único documento 2.3 ou escrever documento(s) como 2.3 Introdução, 2.3.S (ou 2.3.S.x), 2.3.P (ou 2.3.P.x), 2.3.A.x e 2.3.R, e apresentar os níveis 2.3.x ou 2.3.x.n como mostrado na tabela. Consultar o

Apêndice A para obter orientação sobre palavras-chave para medicamentos e insumos farmacêuticos ativos.

Assim, o Guia 24 descreve na seção 2.3.R INFORMAÇÃO REGIONAL que uma breve descrição da informação específica para a região, conforme previsto em "3.2.R" deve ser incluída, quando apropriado. Sabe-se da dificuldade geral para preparação dos resumos. Neste sentido, a empresa pode optar por enviar apenas um arquivo resumindo todas as seções aplicáveis à submissão, ou ainda podem ser criados arquivos específicos para apresentação dos resumos correspondentes às distintas seções.

4 NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

[Guia nº 24 versão: 1 de 14/08/2019](#). Guia para organização do Documento Técnico Comum (CTD) para o registro e pós-registro de medicamentos.

ICH electronic Common Technical Document - eCTD v3.2.2, desenvolvido pelo ICH M2 Expert Working Group, e mantido pelo grupo M8 eCTD EWG/IWG. Disponível em: https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/eCTD_Specification_v3_2_2_0.pdf

ICH electronic Common Technical Document - eCTD v4.0. Disponível em: <https://ich.org/page/ich-electronic-common-technical-document-ectd-v40>

M4Q Implementation Working Group Questions & Answers (R1). Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_Q%26As_R1_Q%26As.pdf

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 317 de 22/10/2019](#). Dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, e dá outras providências.

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 413 de 20/08/2020](#). Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos.

[Instrução Normativa - IN nº 65 de 20/08/2020](#). Regulamenta a classificação das alterações pós-registro e condições e documentos técnicos necessários para instruir as petições de alteração pós-registro e de cancelamento de registro dos produtos biológicos.

[Perguntas e Respostas – RDC nº 413/2020 e IN nº 65/2020](#). Pós-registro de produtos biológicos

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55 de 16/12/2010](#). DISPÕE SOBRE O REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS E DÁ OUTRAS PROVIDÊNCIAS.

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 200 de 26/12/2017](#). Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73 de 07/04/2016](#). Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências.

[Resolução - RE nº 895 de 29/05/2003](#). Determinar a publicação do “Guia para elaboração de relatório técnico de estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência”.

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 31 de 11/08/2010](#). Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo.

Manual CADIFA de Procedimentos Administrativos Manual CADIFA nº 01, 2ª versão.
Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-de-insumos-farmaceuticos/manual-cadifa.pdf>

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 359 de 27/03/2020](#). Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA).

[Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 25 de 16/06/2011](#). Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa.

5 HISTÓRICO DE EDIÇÕES

Edição	Data	Alteração
1 ^a	23/03/2022	Emissão inicial