

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**GUIA PARA ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO
TÉCNICO COMUM (CTD) PARA O REGISTRO E PÓS-
REGISTRO DE MEDICAMENTOS**

VIGENTE A PARTIR DE 14/08/2019

Início do período de contribuições: 19/09/2019

Fim do período de contribuições: 14/02/2020



Guia de Organização do Documento Técnico Comum para o Registro de Medicamentos para Uso Humano

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pelos marcos legislativo e regulatório da Agência.¹

Trata-se de instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições aqui dispostas, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação.

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/91575>.

As contribuições² recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão do documento. Independentemente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

¹Portaria nº 1.741, de 12 de dezembro de 2018, que dispõe sobre as diretrizes e os procedimentos para melhoria da qualidade regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

²A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.


ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	4
CONTEXTUALIZAÇÃO.....	7
ESCOPO	7
BASE LEGAL	9
OBJETIVOS.....	10
PRINCÍPIOS GERAIS.....	10
ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM	11
Módulo 1. Informações Administrativas e Informações de Bula e Rotulagem.....	12
Módulo 2. Resumos de Documentos Técnico Comuns	12
Módulo 3. Qualidade.....	13
Módulo 4. Relatórios de Estudos Não Clínico	13
Módulo 5. Relatórios de Estudos Clínico	13
DO PROTOCOLO	13
DA ADEQUAÇÃO DE PRODUTOS REGISTRADOS.....	18
ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO	21
GRANULARIDADE	22
A. Definição de um Documento	22
B. Paginação e Segregação de Documentos	32
C. Numeração de Seção em Documentos	32
D. Formatação de Índice	33



ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASC – Área sobre a curva

BD – Biodisponibilidade;

BAN – *British Approved Name*;

BE – Bioequivalência;

BPL – Boas Práticas de Laboratório;

BPC – Boas Práticas Clínicas;

CAS – *Chemical Abstracts Service*;

CBPF – Certificado de Boas Práticas de Fabricação

C_{max} – Concentração Máxima

CTD – Documento Técnico Comum, do Inglês *Common Technical Document*

DCB – Denominação Comum Brasileira

DCI – Denominação Comum International

DER – Relação Droga : Derivado vegetal

eCTD – *Electronic Common Technical Document*

EDQM – European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare

ELISA – *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

GEPRE – Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-registro de Medicamentos Sintéticos

GESEF – Gerência de Avaliação de Segurança, e Eficácia

GGMED – Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos

GMESP – Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais



GPBIO – Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos

GRMED – Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos

HMP – Histórico de Mudanças do Produto

HMPC – *Committee in Herbal Medicinal Product*

ICH – *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

IC50 – Concentração média de inibição

ICMJE – *International Committee of Medical Journal Editors*

Id - Identificação

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

IFAV – Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal

IgG – Imunoglobulina G

INN – *International Nonproprietary Name;*

JAN – *Japanese Accepted Name;*

Ki – sítios de ligação

Km – Constante de *Michaelis-Menten*

NCE – *New Chemical Entity*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PATE – Parecer de Análise Técnica da Empresa

PBRER – Relatório Periódico de Avaliação de Benefício-Risco, do Inglês *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report;*

PK – Farmacocinética

PD – Farmacodinâmica



PDF – *Portable Document Format*

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

REBLAS – Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde

RGQ – Resumo Geral de Qualidade (*do Inglês, Quality Overall Summary*)

SINEB – Sistema de Informações de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência

USAN - *United States Adopted Name*

USP – *United States Pharmacopeia*

V_{max} – Velocidade Máxima do processo



CONTEXTUALIZAÇÃO

A Anvisa ao ser aceita como membro regulador do ICH em novembro de 2016 assumiu o compromisso de implementar os 5 guias nível II, entre eles os Guias [ICH M4](#) que definem a Organização do Documento Técnico Comum para Registro de Medicamentos de Uso Humano.

Os Guias [ICH M4](#) definem o **formato/estrutura de organização do dossiê** de registro e pós-registro de medicamentos dividindo-o em 5 módulos. Esse formato harmonizado revolucionou o processo de análise regulatória e propiciou a implementação de boas práticas de análise dos dossiês.

Com isso a ANVISA, sob a coordenação de uma Comissão de elaboração e acompanhamento do Plano de Implementação dos guias ICH de nível II, realizou *benchmarking* com Agências Reguladoras que implementaram de forma bem sucedida o CTD e o eCTD; traduziu os Guias [ICH M4](#) e fez levantamento e avaliação dos Guias CTD dos demais membros reguladores do ICH para subsidiar a construção deste Guia.

ESCOPO

Este guia 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.

Este guia não pretende indicar quais estudos e requisitos técnicos são necessários. Ele apenas indica o formato e organização adequados para os dados que foram gerados e que são exigidos nas legislações específicas. Os requerentes não devem modificar a organização geral do Documento Técnico Comum conforme delineado no guia. No entanto, nos Resumos Clínicos e Não Clínicos, os requerentes podem modificar formatos individuais, se necessário, para fornecer a melhor apresentação possível das informações técnicas, a fim de facilitar a compreensão e avaliação dos resultados.



É importante ressaltar que a implementação e o uso do formato CTD é um processo em andamento no cenário regulatório brasileiro e que ajustes a esse guia são esperados à medida que as partes envolvidas ganhem experiência com seu uso.

As definições aqui adotadas são as que constam nas resoluções específicas de cada categoria regulatória.

Nesse guia foi padronizado o termo "insumo farmacêutico ativo" para indicar o "princípio ativo", "substância ativa", "insumo farmacêutico ativo vegetal", "insumo farmacêutico ativo biológico" e "insumo ativo" conforme as normas de registro de produtos biológicos, medicamentos sintéticos e semissintéticos, medicamentos fitoterápicos, produtos tradicionais fitoterápicos.

Este guia não se aplica aos protocolos de recursos administrativos. Nos casos em que se decide pela retratação ou manifestação favorável ao recurso que acarrete modificações nos documentos constantes no formato CTD, a empresa deverá realizar as atualizações necessárias em seu dossiê mediante o protocolo de um Aditamento.

**BASE LEGAL**

[Proposta de Biblioteca de temas de Medicamentos](#)

[RDC nº 86/2016](#)

[ICJM](#)



OBJETIVOS

Este guia apresenta o formato comum para a preparação de um pedido de registro e pós-registro de medicamento bem estruturado que será submetido à ANVISA. Um formato comum para a documentação técnica reduzirá significativamente o tempo e os recursos necessários para compilar as informações necessárias para o registro e pós-registro de medicamentos e facilitará a preparação de petições eletrônicas. A avaliação pela ANVISA e a comunicação com o requerente serão facilitadas por um documento padrão de elementos comuns. Além disso, o intercâmbio de informações regulatórias entre Autoridades Reguladoras será simplificado considerando que as principais Autoridades Reguladoras também adotam o CTD.

O não atendimento às instruções referentes ao formato dos documentos peticionados não resultará em indeferimento. A adoção do formato CTD, nesse momento, é optativa, ainda que seja sugerido fortemente 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. Durante esse período transitório de não mandatoriedade não haverá penalização ou prejuízo caso a documentação não atenda total ou parcialmente o formato descrito nesse Guia. A ideia é que as empresas sejam orientadas a fazer as correções pertinentes, num processo educativo até a obrigatoriedade de envio de informações no formato CTD. A obrigatoriedade da utilização do formato será dada publicidade mediante a publicação de Resolução da Diretoria Colegiada e com ampla divulgação e participação do setor produtivo.

PRINCÍPIOS GERAIS

Ao longo do Documento Técnico Comum, a apresentação de informações deve ser inequívoca e transparente, a fim de facilitar a revisão dos dados básicos e ajudar o revisor a se orientar rapidamente quanto ao conteúdo do pedido de registro. O texto e as tabelas devem ser preparados usando



margens que permitam que o documento seja impresso em papel A4 (210mm x 297mm). A margem esquerda deve ser suficientemente grande para que a informação não se torne incompreensível devido ao método de encadernação. As fontes usadas para texto e tabelas devem ser de um estilo e tamanho suficientemente grandes para serem facilmente legíveis, mesmo após a fotocópia. Fonte Times New Roman, de 12 pontos, é recomendada para texto narrativo. Cada página deve ser numerada, de acordo com o documento de granularidade. Os acrônimos e abreviaturas devem ser definidos na primeira vez que são usados em cada módulo. As referências devem ser citadas de acordo com a edição atual do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE).

ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM

O Documento Técnico Comum está organizado em cinco módulos. O módulo 1 é específico da região, ou seja, é específico para a ANVISA. Os módulos 2, 3, 4 e 5 foram planejados para serem comuns para todas as regiões. A conformidade com este guia deve garantir que esses quatro módulos sejam apresentados em um formato aceitável para as autoridades reguladoras.

Com o objetivo de já esclarecer possíveis dúvidas relacionadas a quais seções do CTD os documentos exigidos em normas específicas de registro e pós-registro deverão ser submetidos, por exemplo, documentos citados no anexo I da RDC nº 73/2016, relacionada à pós-registro de medicamentos sintéticos, alguns casos foram descritos explicitamente em algumas seções e subseções deste guia. Para os demais documentos que não estão explicitamente citados e que não possuem local específico nos Módulos Regionais (Módulo 1 e Módulo 3.2.R), a empresa deverá alocar o documento conforme o seu conteúdo técnico e a seção correspondente do CTD (por exemplo, qualquer relatório de validação de método do produto acabado citado na RDC nº 73/2016 deverá ser submetido na seção 3.2.P.5.3 Validação Analítica). Seguindo o objetivo da adoção do CTD que é



estabelecer um formato padrão de elementos comuns, será aceito que as empresas enviem na forma de anexos as subseções do Módulo 3 as informações adicionais exigidas em normas específicas. Essa medida visa facilitar e agilizar a preparação dos dossiês e auxiliar no gerenciamento de alterações durante o ciclo de vida do produto.

Módulo 1. Informações Administrativas e Informações de Bula e Rotulagem

Este módulo contém documentos específicos para cada região; por exemplo, formulários de petição, rotulagem proposta, bula, entre outros. O conteúdo e o formato deste módulo foram especificados pela ANVISA.

Módulo 2. Resumos de Documentos Técnico Comuns

O Módulo 2 deve começar com uma introdução geral do medicamento, incluindo sua classe farmacológica, mecanismo de ação e uso clínico proposto. Em geral, a Introdução não deve exceder a uma página.

Para fitoterápicos, adicionalmente, a introdução deve conter a classificação quanto à restrição de venda e a forma de comprovação de segurança e eficácia, se por meio de estudos clínicos ou literatura ou registro simplificado para Medicamentos Fitoterápicos, ou se por dados de tradicionalidade, literatura, ou registro simplificado para Produto Tradicional Fitoterápico. Deve ser informado também a quantidade de fabricantes e os locais de origem dos insumos ativos.

Para medicamentos radiofármacos, a introdução deve conter a classificação quanto a categoria de uso (I – prontos para uso; II – componentes não radioativos para marcação com um componente radioativo; e III – radionuclídeo, incluindo eluatos de geradores de radionuclídeos) e a forma de comprovação de segurança e eficácia (radiofármacos de uso consagrado, pesquisa bibliográfica em revistas indexadas ou estudo clínicos fases I, II e III).



O módulo 2 deve conter 7 seções na seguinte ordem:

- Índice CTD
- Introdução CTD
- Resumo Geral da Qualidade
- Visão Geral Não Clínica
- Visão Geral Clínica
- Resumos Não Clínicos Tabulados e Escritos
- Resumos Clínicos

A organização desses resumos será descrita posteriormente neste Guia e encontra-se também nos Guias ICH [M4Q](#), [M4S](#) e [M4E](#).

Módulo 3. Qualidade

Informação sobre qualidade (tecnologia farmacêutica) deve ser apresentada no formato estruturado descrito no Guia ICH [M4Q](#).

Módulo 4. Relatórios de Estudos Não Clínico

Relatórios de estudo não clínico devem ser apresentados na ordem descrita no Guia ICH [M4S](#).

Módulo 5. Relatórios de Estudos Clínico

Os relatórios de estudos em humanos e informações relacionadas devem ser apresentados na ordem descrita no Guia ICH [M4E](#).

DO PROTOCOLO

A Anvisa adotará o formato CTD a partir da publicação deste guia de forma não mandatória. Desta forma, o setor produtivo e a agência terão um



período de transição para se adaptar e se adequar ao novo formato do dossiê, assim como avaliar possíveis melhorias na forma de protocolo e organização das informações.

Os pedidos de registro, pós-registro e aditamentos vinculados deverão ser protocolados no formato CTD de forma manual em cópia física impressa **ou** em suporte eletrônico desde que atendidos todos requerimentos deste guia. Não serão aceitos protocolos mistos, parte do dossiê em cópia física impressa acompanhada de parte em suporte eletrônico.

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.

A mídia eletrônica utilizada deverá ser o dispositivo “pen drive”. Este deve ser entregue em envelope lacrado, contendo as seguintes informações: nome da empresa; nome comercial do produto/substância ativa e número do processo, quando aplicável (para petições secundárias).

Nos casos previstos neste Guia em que se faz necessária a apresentação de de uma mídia eletrônica adicional. Cada dispositivo “pen drive” adicional, além de seguir o disposto no parágrafo anterior, deve incluir a seguinte informação no envelope lacrado em caixa alta “ADITAMENTO DE ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA OU BIOISENÇÃO” ou “ADITAMENTO: MATERIAL PARA CONSULTA AD HOC”.

A correta identificação dos envelopes é imprescindível para garantir o correto recebimento pelo Protocolo da Anvisa e correto endereçamento para análise.

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.

É facultada à Anvisa a disponibilização dos documentos para retirada pelo agente regulado em suas instalações, desde que previamente acordado com a empresa.

Toda a documentação protocolada na Anvisa deve vir acompanhada de uma folha de rosto, conforme modelo disponível no portal da Anvisa, além do formulário de petição e 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.

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

Além da mídia eletrônica constante no pedido de registro, todos os aditamentos que compõem o processo de registro, por exemplo:



MEDICAMENTO NOVO – Aditamento de estudo de biodisponibilidade relativa ou Bioisenção, endereçado à Coordenação de Equivalência Terapêutica (CETER), devem conter uma mídia eletrônica idêntica à mídia fornecida no peticionamento primário (pedido de registro).

Excetua-se do disposto acima aditamentos destinados à análise por consultores ad-hoc, tal como o assunto “PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento: Material para consulta AD HOC” no qual apenas as informações necessárias para a avaliação pelo consultor deverão ser enviadas. Para esses tipos de aditamentos, excetua-se do disposto acima apenas o assunto “PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento: Material para consulta AD HOC”. Para esse aditamento, a mídia eletrônica deverá conter, exclusivamente, os documentos referenciados no respectivo check-list de peticionamento e destinados à análise por consultores ad-hoc (por exemplo: informação de Bula e Rotulagem; Visão Geral Não Clínica e Clínica; Resumos Não Clínicos e Clínicos; Relatórios de Estudo Não Clínico e Clínico).

Para fins de controle interno da ANVISA, todos os protocolos de registro ou pós-registro em formato CTD deverão vir acompanhados do protocolo eletrônico do assunto “GGMED – Aditamento formato CTD”. Esse aditamento deverá ser protocolado sem nenhum conteúdo. Essa medida é provisória até que seja realizada uma evolutiva em nosso sistema.

Para os documentos de farmacovigilância, as empresas deverão protocolar os documentos por meio das informações aqui dispostas, no formato CTD. Adicionalmente, a empresa deverá protocolar via peticionamento eletrônico de acordo com os códigos de peticionamentos existentes:

- 10705: RPF/Sumário - Primeiros cinco anos de registro de nova entidade molecular - Medicamento Novo
- 10706: RPF/Sumário - Primeiros cinco anos de registro de nova entidade molecular - Produto Biológico



- 10707: RPF/Sumário - Primeiros cinco anos de registro de nova entidade molecular - Radiofármaco
- 10708: RPF/Sumário - Renovação de Registro - Medicamento Novo
- 10709: RPF/Sumário - Renovação de Registro - Produto Biológico
- 10710: RPF/Sumário - Renovação de Registro - Radiofármaco
- 10711: RPF/Sumário - Renovação de Registro - Similar
- 10712: RPF/Sumário - Renovação de Registro - Genérico
- 10713: RPF/Sumário - Renovação de Registro - Específico
- 10714: RPF/Sumário - Renovação de Registro - Medicamento Fitoterápico
- 10715: RPF/Sumário - Renovação de Registro - Medicamento Dinamizado
- 10716: RPF/Sumário - Renovação de Registro - Produto Tradicional Fitoterápico
- 10717: Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Medicamento Novo
- 10718: Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Produto Biológico
- 10719: Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Radiofármaco
- 10720: Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Similar
- 10721: Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Genérico
- 10722: Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Específico



- 10723: Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Medicamento Fitoterápico
- 10724: Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Medicamento Dinamizado
- 10725: Plano de Farmacovigilância / Plano Minimização de Risco - Produto Tradicional Fitoterápico.
- 10726 - Informações de Farmacovigilância

DA ADEQUAÇÃO DE PRODUTOS REGISTRADOS

Para os medicamentos já registrados com dossiês que não foram submetidos no formato CTD, não será estabelecida por parte da Anvisa uma linha de base ou data de adequação, ou seja, não será solicitado às empresas que submetam um dossiê completo de registro no formato CTD a partir de uma determinada data. A adequação para o formato CTD poderá ocorrer no momento do protocolo de qualquer pós-registro. 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, mantendo a estrutura completa do CTD conforme o presente Guia.

É opção da empresa migrar para o formato CTD, mas uma vez adotado o novo formato, todos os petições seguintes devem seguir o formato, incluindo o protocolo do Histórico de Mudanças do Produto, conforme descrito no item 3.2.R. Não haverá indeferimentos em virtude da não adoção do formato.

Para petições que atualmente são feitas exclusivamente pelo petição eletrônico com protocolo on-line, será habilitado o petição manual com protocolização manual. Sendo assim, uma vez adotado o formato CTD, os petições posteriores devem ser realizados exclusivamente por meio de petição manual com protocolização manual.



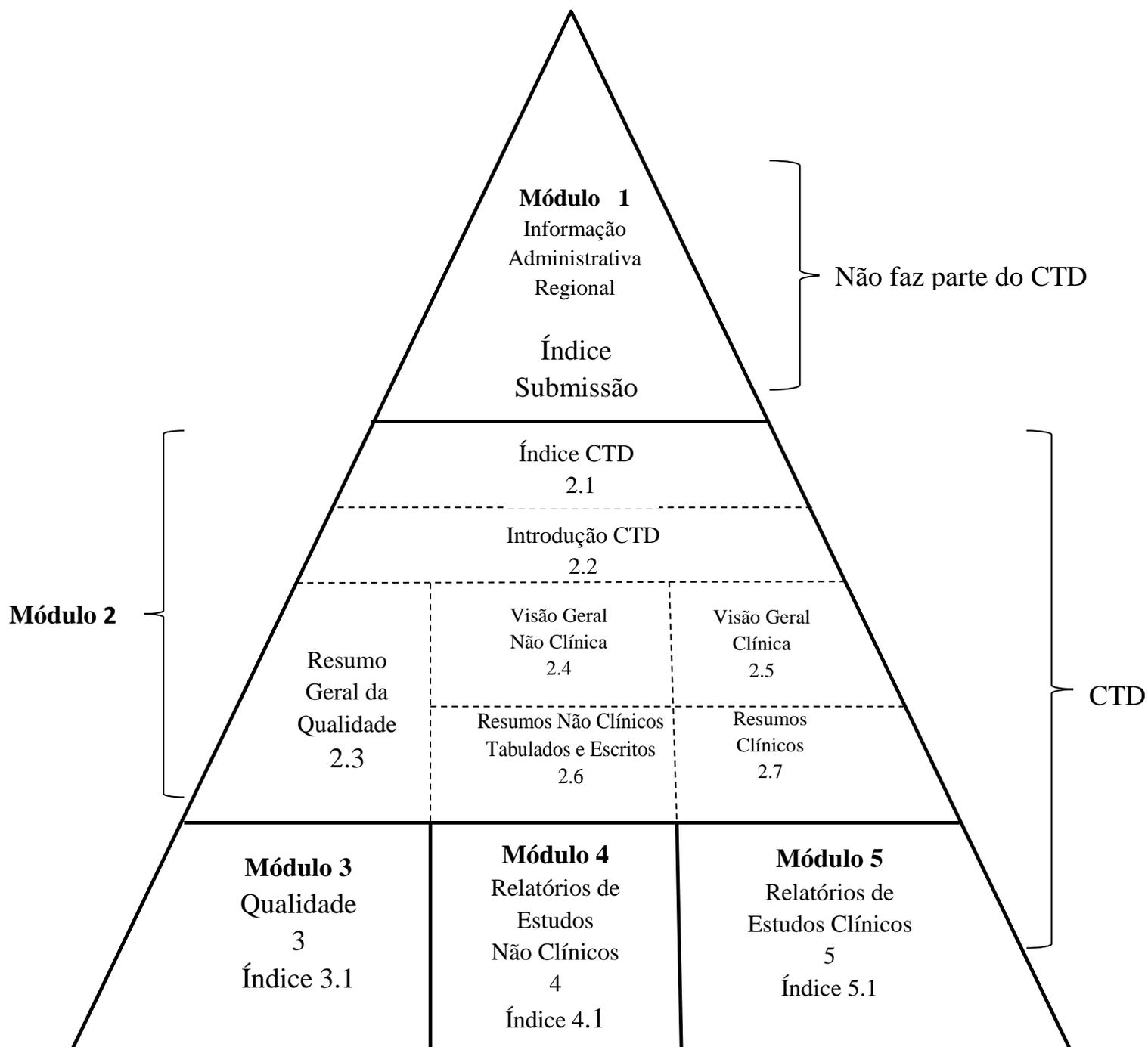
Excetua-se da regra descrita acima as petições secundárias administrativas que não impactam no formato CTD por exemplo: Correção de dados da base e os modelos de bula aprovados que alimentam o bulário eletrônico. Estas, continuarão sendo peticionadas eletronicamente.

[Lista das Petições Administrativas que não impactam no formato CTD](#)



Representação Diagramática da Organização do CTD ICH

Documento Técnico Comum





ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO TÉCNICO COMUM PARA O REGISTRO DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO

Módulo 1: Informação Administrativa e Informação de Bula e Rotulagem

- 1.1 Índice de Submissão incluindo o Módulo 1
- 1.2 Documentos Específicos para cada Região (e.g., formulários de petição, informação de Bula e Rotulagem)

Módulo 2: Resumos do Documento Técnico Comum

- 2.1 Índice Documento Técnico Comum (Módulos 2-5)
- 2.2 Introdução CTD
- 2.3 Resumo Geral da Qualidade
- 2.4 Visão Geral Não Clínica
- 2.5 Visão Geral Clínica
- 2.6 Resumos Não Clínicos Tabulados e Escritos
 - Farmacologia
 - Farmacocinética
 - Toxicologia
- 2.7 Resumos Clínicos
 - Estudos Biofarmacêuticos e Métodos Analíticos Associados
 - Estudos de Farmacologia Clínica
 - Eficácia Clínica
 - Segurança Clínica
 - Referências da Literatura
 - Sinopses de Estudos Individuais

Módulo 3: Qualidade

- 3.1 Índice do Módulo 3
- 3.2 Corpo de Dados
- 3.3 Referências da Literatura

Módulo 4: Relatórios de Estudo Não Clínico

- 4.1 Índice do Módulo 4
- 4.2 Relatórios de Estudo
- 4.3 Referências da Literatura

Módulo 5: Relatórios de Estudo Clínico

- 5.1 Índice do Módulo 5
- 5.2 Listagem Tabular de Todos os Estudos Clínicos
- 5.3 Relatórios de Estudo Clínico
- 5.4 Referências da Literatura



GRANULARIDADE

A. Definição de um Documento

Um documento é definido para uma submissão em papel como um conjunto de páginas, numeradas sequencialmente e separadas de outros documentos por uma aba (consulte a seção de Paginação e Segregação de Documentos). Um documento pode ser equiparado a um arquivo para uma submissão eletrônica. A granularidade do formato em papel e as submissões eletrônicas devem ser equivalentes, embora, se uma submissão em papel for atualizada para ser uma submissão eletrônica, algumas mudanças na granularidade podem ser introduzidas para facilitar o gerenciamento contínuo do ciclo de vida. Em uma submissão eletrônica, um novo arquivo começa no mesmo ponto em que numa submissão em papel uma aba divide os documentos.

Ao decidir se um ou mais documentos ou arquivos são apropriados, deve-se considerar que, **uma vez definido o nível de granularidade adotado, 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.

As tabelas a seguir descrevem os níveis na hierarquia CTD/eCTD em que os documentos/arquivos devem ser colocados e se documentos únicos ou múltiplos são apropriados em cada ponto. Estão descritas todas as seções de um CTD/eCTD, dependendo do tipo de submissão, nem todas as seções serão aplicáveis.


TABELA 1: Módulo 2 (submissões em papel)

Módulo 2	2.1	O Índice é apenas necessário para a versão em papel do CTD; não é necessário para o eCTD.		
	2.2			
	2.3 Nota 1	Introdução		
		2.3.S Nota 2	2.3.S.1	
			2.3.S.2	
			2.3.S.3	
			2.3.S.4	
			2.3.S.5	
			2.3.S.6	
			2.3.S.7	
		2.3.P Nota 3	2.3.P.1	
			2.3.P.2	
			2.3.P.3	
			2.3.P.4	
			2.3.P.5	
			2.3.P.6	
			2.3.P.7	
	2.3.P.8			
	2.3.A	2.3.A.1		
		2.3.A.2		
		2.3.A.3		
		2.3.R		
	2.4			
2.5				
2.6	2.6.1			
	2.6.2			
	2.6.3			
	2.6.4			
	2.6.5			
	2.6.6			
	2.6.7			
2.7	2.7.1			
	2.7.2			
	2.7.3			
	Nota 4			
	2.7.4			
	2.7.5			
	2.7.6			

Legenda

Documentos compilados neste nível não são considerados apropriados

Um documento pode ser apresentado neste nível

Um ou vários documentos podem ser apresentados neste nível

Nota 1: A opção de detalhamento para o Resumo Geral da Qualidade (RGQ) é fornecida para acomodar diferentes níveis de complexidade dos medicamentos. O requerente pode escolher o nível no qual o RGQ é gerenciado.

Nota 2: Um documento deve ser submetido para cada insumo farmacêutico ativo.

Nota 3: Para um medicamento fornecido com diluente(s) de reconstituição, a informação sobre o(s) diluente(s) deve ser fornecida em uma parte separada "P" do documento.

Nota 4: Um documento para cada indicação deve ser apresentado, embora indicações intimamente relacionadas possam estar dentro de um único documento.


TABELA 2: Módulo 3 (submissões em papel)

Uma vez que uma opção de granularidade é escolhida, deve-se continuar com essa opção durante o ciclo de vida do medicamento.

Módulo 3 Nota 1	3.1	O Índice é apenas necessário para a versão em papel do CTD; não é necessário para o eCTD.			
		3.2	3.2.S Nota 2	3.2.S.1	3.2.S.1.1
					3.2.S.1.2
					3.2.S.1.3
				3.2.S.2	3.2.S.2.1
					3.2.S.2.2
					3.2.S.2.3
					3.2.S.2.4
					3.2.S.2.5
					3.2.S.2.6
				3.2.S.3	3.2.S.3.1
					3.2.S.3.2
				3.2.S.4 Nota 3	3.2.S.4.1
			3.2.S.4.2		
			3.2.S.4.3		
			3.2.S.4.4		
			3.2.S.4.5		
			3.2.S.5		
			3.2.S.6		
			3.2.S.7	3.2.S.7.1	
				3.2.S.7.2	
				3.2.S.7.3	
			3.2.P Nota 4	3.2.P.1	
					3.2.P.2
3.2.P.2	3.2.P.2.1 Nota 5				
	3.2.P.2.2 Nota 5				
	3.2.P.2.3				
	3.2.P.2.4				
	3.2.P.2.5				
	3.2.P.2.6				
3.2.P.3	3.2.P.3.1				
	3.2.P.3.2				
	3.2.P.3.3				
	3.2.P.3.4				
	3.2.P.3.5				
3.2.P.4	3.2.P.4.1				
	3.2.P.4.2				
	3.2.P.4.3				
	3.2.P.4.4				
	3.2.P.4.5				

Legenda

Documentos compilados neste nível não são considerados apropriados

Um ou vários documentos podem ser apresentados neste nível

Documentos não devem ser apresentados neste nível para submissões eCTD (documentos podem ser escritos nesse nível, mas devem ser apresentados a um nível superior)

Nota 1: Ao escolher o nível de granularidade para este Módulo, o requerente deve considerar que, quando as informações relevantes forem alteradas em qualquer ponto do ciclo de vida do produto, as substituições de documentos/arquivos completos devem ser fornecidas no CTD.

Nota 2: Para um medicamento que contenha mais de um insumo farmacêutico ativo - IFA, a informação solicitada para a parte "S" deve ser fornecida na sua totalidade para cada IFA.

Nota 3: Um ou mais documentos de resumo da estratégia de controle podem ser colocados opcionalmente aqui

Nota 4: Para um medicamento fornecido com diluente(s) de reconstituição, as informações sobre o (s) diluente(s) devem ser fornecidas em uma parte separada "P", conforme apropriado.

Nota 5: O nível mais baixo de cada título incluído no CTD-Q neste ponto é improvável de conter documentos ou arquivos individuais.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

				3.2.P.4.6
			3.2.P.5 Nota 3	3.2.P.5.1
				3.2.P.5.2
				3.2.P.5.3
				3.2.P.5.4
				3.2.P.5.5
				3.2.P.5.6
			3.2.P.6	
			3.2.P.7	
			3.2.P.8	3.2.P.8.1
				3.2.P.8.2
				3.2.P.8.3
			3.2.A	3.2.A.1
				3.2.A.2
				3.2.A.3
3.2.R	Nota 6			
3.3	Um arquivo por referência Nota 7			


TABELA 3: Módulo 2 (submissões em papel)

Módulo 2	2.1	O Índice é apenas necessário para a versão em papel do CTD; não é necessário para o eCTD			
	2.2				
	2.3 Nota 1, Nota 2	Introdução			
		2.3.S Nota 1, Nota 3			
		2.3.P Nota 1, Nota 4			
		2.3.A	2.3.A.1 Nota 1, Nota 5		
			2.3.A.2 Nota 1, Nota 6		
			2.3.A.3 Nota 1		
	2.3.R Nota 1				
	2.4				
	2.5				
	2.6	2.6.1			
		2.6.2			
		2.6.3			
		2.6.4			
		2.6.5			
2.6.6					
2.6.7					
2.7	2.7.1				
	2.7.2				
	2.7.3 Nota 7				
	2.7.4				
	2.7.5				
	2.7.6				

Legenda

Documentos compilados neste nível não são considerados apropriados

Um documento pode ser apresentado neste nível

Um ou vários documentos podem ser apresentados neste nível

Nota 1: 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.

Nota 2: Um documento pode ser dividido por motivos técnicos (por exemplo, se exceder o limite máximo de tamanho em PDF).

Nota 3: Para um medicamento que contenha mais de um insumo farmacêutico ativo, podem ser fornecidos documentos separados para cada IFA (usando a palavra-chave do IFA). Normalmente, não são fornecidos documentos separados para cada fabricante. Consulte o Apêndice A para orientação sobre palavras-chave.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

Nota 4: Para o medicamento fornecido com diluente(s) de reconstituição, podem ser fornecidos documentos separados para o(s) diluente(s) (usando a palavra-chave do produto). Se houver mais de uma forma farmacêutica, podem ser fornecidos documentos separados para cada uma delas (usando a palavra-chave da forma farmacêutica). Consulte o Apêndice A para orientação sobre palavras-chave.

Nota 5: Se vários locais de fabricação forem apresentados, um documento pode ser fornecido para cada local de fabricação usando a palavra-chave do local de fabricação. Consulte o Apêndice F para orientação sobre palavras-chave.

Nota 6: Para componentes múltiplos ou para medicamentos combinados (e.g., para vacinas), um documento pode ser fornecido para cada componente usando a palavra-chave do componente. Consulte o Apêndice F para orientação sobre palavras-chave.

Nota 7: Um documento para cada indicação deve ser apresentado, embora indicações estreitamente relacionadas possam estar dentro de um único documento.


TABELA 4: Módulo 3 (submissões em papel)

Uma vez que uma opção de granularidade é escolhida, continuar com essa opção durante o ciclo de vida do medicamento.

Módulo 3 Nota 1	3.1	O Índice é apenas necessário para a versão em papel do CTD; não é necessário para o eCTD			
	3.2	3.2.S. Nota 2, Nota 3	3.2.S.1 Nota 4		
			3.2.S.2 Nota 2	3.2.S.2.1	
				3.2.S.2.2	
				3.2.S.2.3	
				3.2.S.2.4	
				3.2.S.2.5	
				3.2.S.2.6	
			3.2.S.3 Nota 2	3.2.S.3.1	
				3.2.S.3.2	
			3.2.S.4 Nota 2	3.2.S.4.1	
				3.2.S.4.2	
				3.2.S.4.3	
				3.2.S.4.4	
		3.2.S.4.5			
		3.2.S.5			
		3.2.S.6			
		3.2.S.7 Nota 2	3.2.S.7.1		
			3.2.S.7.2		
			3.2.S.7.3 Nota 5		
3.2.P. Nota 2, Nota 6	3.2.P.1				
	3.2.P.2 Nota 7	3.2.P.2.1 Nota 4			
		3.2.P.2.2 Nota 4			
		3.2.P.2.3			
		3.2.P.2.4			
		3.2.P.2.5			
		3.2.P.2.6			
	3.2.P.3 Nota 2	3.2.P.3.1			
		3.2.P.3.2			
		3.2.P.3.3			
		3.2.P.3.4			
		3.2.P.3.5			
	3.2.P.4 Nota 8	3.2.P.4.1			
3.2.P.4.2					
3.2.P.4.3					
3.2.P.4.4					
3.2.P.4.5					

Legenda

Os documentos compilados até este nível não são considerados apropriados e nenhum documento deve estar presente nesse nível

Um ou vários documentos podem ser apresentados neste nível

Um ou vários documentos podem ser apresentados neste nível, mas seu conteúdo não é compilado nos níveis mais baixos

Nota 1: Ao escolher o nível de granularidade para o Módulo 3, o requerente deve considerar que, quando as informações relevantes forem alteradas em qualquer ponto do ciclo de vida do medicamento, as substituições de documentos/arquivos completos devem ser fornecidas

Nota 2: Documento(s) pode(m) estar presente(s) nesse nível, além de ter documento(s) em níveis mais baixos; consulte o Apêndice B.

Nota 3: Para um medicamento que contenha mais de um insumo farmacêutico ativo, a informação "S" deve ser fornecida na sua totalidade para cada IFA. Consulte o Apêndice A. Consulte a autoridade de saúde para orientação se o IFA já estiver aprovado.

Nota 4: O nível mais baixo de cada título incluído no CTD-Q neste ponto é improvável de conter documentos ou arquivos individuais.

Nota 5: Para a estabilidade, a informação pode ser fornecida na sua totalidade ou por fabricante, o protocolo de estudo de estabilidade e/ou qualquer outra informação distinta. Consultar o Apêndice C.


MEDICAMENTOS – GUIA nº 24, versão 1, de 14 de agosto de 2019

				3.2.P.4.6
			3.2.P.5 Nota 2	3.2.P.5.1
				3.2.P.5.2
				3.2.P.5.3
				3.2.P.5.4
				3.2.P.5.5
				3.2.P.5.6
			3.2.P.6	
		3.2.P.7 Nota 9		
		3.2.P.8 Nota 2	3.2.P.8.1	
			3.2.P.8.2	
			3.2.P.8.3 Nota 7 10	
		3.2.A Nota 2	3.2.A.1 Nota 11	
			3.2.A.2 Nota 12	
3.2.A.3 Nota 13				
3.2.R Nota 14				
3.3	Um arquivo por referência			

Nota 6: Para um medicamento fornecido com diluente(s) de reconstituição, a informação "P" sobre o(s) diluente(s) deve ser fornecida na sua totalidade como produto(s) de medicamento separado(s), conforme apropriado. Consultar o Apêndice A.

Nota 7: Para o conteúdo P.2, use o nível 3.2.P.2 (isto é, compilar do P.2.1 para até P.2.6) ou 3.2.P.2.x. Além disso, um Resumo da Estratégia de Controle pode ser colocado em 3.2.P.2. Um único documento 3.2.P.2 para submissões de Quality by Design ou Moléculas Complexas não é recomendado para aplicações de projeto ou de moléculas grandes não é recomendado para.

Nota 8: Para orientação para excipiente sobre quando usar o nível 3.2.P.4 e/ou 3.2.P.4.x, consultar o Apêndice D.

Nota 9: Para um medicamento que contenha mais de um sistema de embalagem, a informação pode ser fornecida na sua totalidade ou por sistema de embalagem ou por outra informação distinta. Consultar o Apêndice E.

Nota 10: Para a estabilidade, a informação pode ser fornecida na sua totalidade ou por sistema de embalagem, fabricante, concentração, protocolo de estudo de estabilidade e/ou qualquer outra informação distinta. Consultar o Apêndice C.

Nota 11: Se mais de um local de fabricação for fornecida, os documentos podem ser apresentados por local. Consultar o Apêndice F.

Nota 12: Normalmente, apenas um documento 3.2.A.2 é fornecido, mas se houver mais de um componente (e.g., vacinas de componentes múltiplos ou medicamentos combinados), o(s) documento(s) pode(m) ser fornecido(s) por componente. Consultar o Apêndice F.

Nota 13: Se mais de um excipiente for fornecido, o(s) documento(s) pode(m) ser fornecido(s) por excipiente.

Nota 14: Use 3.2.R ou suas subseções, se aplicável; consultar orientação regional.


TABELA 5: Módulo 4 (submissões em papel)

Módulo 4	4.1	O Índice é apenas necessário para a versão em papel do CTD. não é necessário para o eCTD				
	4.2	4.2.1	4.2.1.1	Estudos	Nota 1	
			4.2.1.2	Estudos	Nota 1	
			4.2.1.3	Estudos	Nota 1	
			4.2.1.4	Estudos	Nota 1	
		4.2.2	4.2.2.1	Estudos	Nota 1	
			4.2.2.2	Estudos	Nota 1	
			4.2.2.3	Estudos	Nota 1	
			4.2.2.4	Estudos	Nota 1	
			4.2.2.5	Estudos	Nota 1	
			4.2.2.6	Estudos	Nota 1	
			4.2.2.7	Estudos	Nota 1	
		4.2.3	4.2.3.1	Estudos	Nota 1	
			4.2.3.2	Estudos	Nota 1	
			4.2.3.3	4.2.3.3.1	Estudos	Nota 1
				4.2.3.3.2	Estudos	Nota 1
			4.2.3.4	4.2.3.4.1	Estudos	Nota 1
				4.2.3.4.2	Estudos	Nota 1
				4.2.3.4.3	Estudos	Nota 1
			4.2.3.5	4.2.3.5.1	Estudos	Nota 1
				4.2.3.5.2	Estudos	Nota 1
				4.2.3.5.3	Estudos	Nota 1
				4.2.3.5.4	Estudos	Nota 1
			4.2.3.6	Estudos	Nota 1	
			4.2.3.7	4.2.3.7.1	Estudos	Nota 1
		4.2.3.7.2		Estudos	Nota 1	
		4.2.3.7.3		Estudos	Nota 1	
		4.2.3.7.4		Estudos	Nota 1	
		4.2.3.7.5		Estudos	Nota 1	
	4.2.3.7.6	Estudos		Nota 1		
	4.2.3.7.7	Estudos		Nota 1		
	4.3	Um arquivo por referência				
	Nota 2					

Legenda

Documentos compilados neste nível não são considerados apropriados

Um ou vários documentos podem ser apresentados neste nível

Nota 1: Normalmente, um único documento deve ser fornecido para cada relatório de estudo incluído no Módulo 4. No entanto, quando o relatório do estudo é grande (por exemplo, um estudo de carcinogenicidade), o requerente pode optar por enviar o relatório como mais de um documento. Neste caso, a parte de texto do relatório deve ser um documento e os apêndices podem ser um ou mais documentos. Ao escolher o nível de granularidade para esses relatórios, o requerente deve considerar que, quando as informações relevantes forem alteradas em qualquer ponto do ciclo de vida do medicamento, devem ser fornecidas substituições de documentos / arquivos completos.

Nota 2: Referências Da Literatura devem ser listadas nos índices


TABELA 6: Módulo 5 (submissões em papel)

Módulo 5	5.1	O Índice é apenas necessário para a versão em papel do CTD; não é necessário para o eCTD		
	5.2			
	5.3	5.3.1	5.3.1.1	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.1.2	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.1.3	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.1.4	Estudos ^{Nota 1}
		5.3.2	5.3.2.1	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.2.2	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.2.3	Estudos ^{Nota 1}
		5.3.3	5.3.3.1	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.3.2	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.3.3	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.3.4	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.3.5	Estudos ^{Nota 1}
		5.3.4	5.3.4.1	Estudos ^{Nota 1}
			5.3.4.2	Estudos ^{Nota 1}
	5.3.5 Nota 2	5.3.5.1	Estudos ^{Nota 1}	
		5.3.5.2	Estudos ^{Nota 1}	
		5.3.5.3	Estudos ^{Nota 1}	
		5.3.5.4	Estudos ^{Nota 1}	
5.3.6				
5.3.7	Estudos Nota 1			
5.4	Um arquivo por referência Nota 3			

Legenda

Os documentos compilados até este nível não são considerados apropriados

Um documento pode ser apresentado neste nível

Um ou vários documentos podem ser apresentados neste nível

Nota 1: Os requerentes devem normalmente fornecer os relatórios do estudo como vários documentos (uma sinopse, um corpo principal do relatório do estudo e os apêndices apropriados). Os apêndices devem ser organizados de acordo com o guia ICH E3, que descreve o conteúdo e o formato do relatório do estudo clínico. Ao escolher o nível de granularidade para os relatórios, o requerente deve considerar que, quando as informações relevantes forem alteradas em qualquer ponto do ciclo de vida do medicamento, devem ser fornecidas substituições de documentos / arquivos completos.

Nota 2: Para submissões que suportem de mais de uma indicação, esta seção deve ser repetida para cada indicação.

Nota 3: Referências Da Literatura devem ser listadas nos Índices



B. Paginação e Segregação de Documentos

Todo documento deve ser numerado a partir da primeira página, com exceção das referências da Literatura individuais, onde a numeração da página da publicação existente é considerada suficiente. Os requerentes não precisam mostrar o número como "1 de n", onde "n" é o número total de páginas do documento.

Além disso, todas as páginas de um documento devem incluir um cabeçalho ou rodapé únicos, que identifiquem brevemente o assunto. Em uma submissão de medicamentos baseada em papel, um identificador similar deve ser usado em uma aba que preceda o documento para facilitar encontrar esse documento dentro do dossiê. Pode ser utilizada abreviação do número completo da seção e do título.

Se uma seção contiver mais de um documento, um Índice específico para essa seção pode ser incluído para identificar a cronologia e os títulos dos documentos nela contidos, p. ex.:

- Aba com "3.2.S.4.2 Procedimentos Analíticos"
 - Índice, listando o título do Procedimento A, Procedimento B, Procedimento C;
- Aba com "3.2.S.4.2 Procedimento A";
 - Procedimento A (i.e., documento, página 1-n)
- Aba com "3.2.S.4.2 Procedimento B";
 - Procedimento B (i.e., documento, página 1-n)
- Aba com "3.2.S.4.2 Procedimento C";
 - Procedimento C (i.e., documento, página 1-n)

Se uma seção contiver apenas um único documento (e.g., 3.2.S.1.1 Nomenclatura), apenas uma aba identificada por "3.2.S.1.1 Nomenclatura" deve preceder o documento.

C. Numeração de Seção em Documentos



Para evitar subtítulos de 5ª, 6ª, etc nível (e.g., 2.6.6.3.2.1) dentro de um documento, o requerente pode usar uma cadeia de numeração reduzida. Neste caso, o número e o nome da seção (e.g., 2.6.6 Resumo Escrito de Toxicologia) devem aparecer em cabeçalhos de página ou rodapés e, em seguida, a numeração da seção dentro do documento pode ser usada, por exemplo., 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2, entre outros. O uso da cadeia de numeração completa (e.g., 2.6.6.3.2.1) também é considerado aceitável.

D. Formatação de Índice

Módulo 2

O Índice 2.1 CTD deve ir para o terceiro (e.g., 2.3.S) ou quarto nível (e.g. 2.3.S.1), dependendo de como o documento está definido para o Resumo Geral da Qualidade. (Ver **Definição de um documento para o Módulo 2**).

Módulo 3

O Índice fornecido em 3.1 deve cobrir a numeração da seção de mais alto nível, o título associado da seção e o número do volume na ordem em que aparecem na submissão do medicamento. Este Índice seria usado para identificar os conteúdos do Módulo 3 conforme definido no guia [ICH M4Q](#). Deve-se ir até o quinto nível apenas (e.g., 3.2.P.2.1). Observar que subseções e subtítulos adicionais são definidos no guia [ICH M4Q](#) além deste nível (e.g., sob 3.2.P.2) e esta formatação deve ser usada no dossiê, apesar de não estar incluída no Índice 3.1. O Índice de menor nível descrito em **Paginação e Segregação de Documentos** deve ser excluído do Índice 3.1.

A critério do requerente, um Índice também pode ser incluído para uma seção específica que contenha vários documentos, a fim de identificar a cronologia e o assunto do documento. Se houver intuito de introduzir títulos adicionais ou numeração de subseção além daqueles definidos no guia [ICH M4Q](#), estes só devem ser incluídos em um documento e não devem ser criados nem como um documento separado nem como uma nova subseção. Neste caso, um Índice específico para esse documento pode ser incluído para identificar a cronologia e os títulos das subseções nele



contidos. Esses documentos e subsecções não devem aparecer no Índice 3.1.

Além disso, anexos ou apêndices adicionais não devem ser incorporados nesta formatação, exceto como um documento sob uma seção em que vários documentos podem ser fornecidos. Neste caso, uma referência cruzada deve ser feita dentro da seção relevante para o documento anexado. Caso desejado, incluir informações adicionais em anexo ou apêndice de uma seção que seja composta de um único documento, essas informações devem ser incorporadas nesse documento.

Todas as inclusões de título no Índice devem, ou corresponder aos nomes dos títulos e à numeração das seções, conforme definido no guia [ICH M4Q](#), ou aos identificadores que aparecem nas abas (apenas para submissão de medicamentos baseada em papel), de preferência pelo título completo, que deve identificar facilmente qualquer título abreviado que pode ser usado na aba correspondente. O Índice não deve especificar nenhum número de página.

Referências da Literatura devem ser listadas em um Índice específico para esta seção.

Módulo 4

O Índice para o Módulo 4 deve incluir todos* os itens numéricos listados no guia CTD, de modo a identificar todos os componentes importantes do dossiê (e.g., 4.2.3.5.1 Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Precoce) e deve continuar até pelo menos o nível do relatório do estudo. Assim, cada relatório de estudo deve ser identificado no Índice. As seções de um relatório de estudo podem ser identificadas no Índice do Módulo 4 do dossiê ou apenas no Índice do relatório de estudo individual.

*Há casos em que nem todos os itens numéricos serão listados, apenas aquelas seções que possuem informações para o produto objeto do pleito.

Ilustração de parte do Índice do Módulo 4

4.2.3.2 Toxicidade por Dose Repetida



- Estudo aa-aaa: estudo de toxicidade por dose repetida de 30 dias com Medicamento C em rato
- Estudo bb-bbb: estudo de toxicidade por dose repetida de 6 meses com Medicamento C em rato
- Estudo cc-ccc: estudo de toxicidade por dose repetida de 30 dias com Medicamento C em cão
- Estudo dd-ddd: estudo de toxicidade por dose repetida de 6 meses com Medicamento C em cão

4.2.3.3 Genotoxicidade

4.2.3.3.1 *In vitro*

- Estudo ee-eee: teste de Ames com Medicamento C, etc.

Módulo 5

O Índice do Módulo 5 deve incluir todos os itens numéricos listados no guia CTD, a fim de identificar todos os componentes importantes do dossiê (e.g., 5.3.5.1.1 Ensaios Controlados com Placebo) e deve continuar até pelo menos o nível do relatório de estudo clínico. Assim, cada relatório de estudo clínico deve ser identificado no Índice. As seções de um relatório de estudo clínico (E3) podem ser identificadas no Índice do Módulo 5 do dossiê ou apenas no Índice do relatório de estudo clínico individual.

Ilustração de parte do Índice do Módulo 5

5.3.5 Indicação Z - Relatórios de Estudo de Eficácia e Segurança

5.3.5.1 Indicação Z - Relatórios de Estudo de Ensaios Clínicos Controlados Pertinentes à Indicação Reivindicada

5.3.5.1.1 Indicação Z – Ensaios Controlados com Placebo



Estudo xx-xxx: Um estudo duplo-cego, controlado com placebo, do Medicamento A na Indicação Z

Estudo yy-yyy: Um estudo duplo-cego

5.3.5.1.2 Indicação Z – Ensaios com Controle Ativo

Estudo zz-zzz: Um ensaio com controle ativo duplo-cego do Medicamento A contra o Medicamento C na Indicação Z

5.3.5 Indicação Q - Relatórios de Estudo de Eficácia e Segurança

5.3.5.1 Indicação Q - Relatórios de Estudo de Ensaios Clínicos Controlados Pertinentes à Indicação Pleiteada etc.