



NOTA TÉCNICA Nº 209/2022/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.928808/2021-37

I - Discute o contexto internacional da aplicação da confiança regulatória (*reliance*) para o aproveitamento das avaliações conduzidas por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente (AREE) na análise das petições de registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos.

II - Avalia os modelos adotados por Autoridades Reguladoras Nacionais (ARNs) estrangeiras (África do Sul, Austrália e Singapura) para essa prática e, adicionalmente, discute as recomendações e as experiências da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o tema.

III - Apresenta e discute uma proposta de Instrução Normativa que pretende estabelecer regras para a adoção da prática no Brasil.

IV - Discute as dificuldades e medidas adicionais a serem adotadas para que a implementação dessa prática no Brasil seja adequada.

V - Por fim, recomenda que uma Consulta Pública sobre o tema seja realizada.

1. RELATÓRIO

A implementação e manutenção de um sistema sólido de regulação de medicamentos e produtos biológicos exige que as Autoridades Reguladoras Nacionais (ARN) sejam apoiadas por uma estrutura eficaz de leis, regulamentos e diretrizes e que tenham competência, capacidade, recursos e conhecimento científico para cumprir seu papel de maneira eficiente e transparente.

Para a construção e implementação de uma regulação sólida e acessível, é necessário aplicar as Boas Práticas Regulatórias (BPR), que são compostas por princípios amplamente reconhecidos, derivados de documentos publicados por organizações governamentais e multilaterais.

A adoção das BPR como política de governo foi reafirmada recentemente em uma declaração conjunta anunciada na reunião da Cúpula das Américas de 2022 (USRT, 2022). No documento, assinado por Argentina, Brasil, Canadá, Estados Unidos da América, Chile, Colômbia, Costa Rica, República Dominicana, Equador, El Salvador, Haiti, Panamá, Paraguai e Uruguai, são elencadas ações e práticas a serem reforçadas para incutir confiança, responsabilidade e previsibilidade nos processos regulatórios. Dentre elas, está o fácil acesso às informações regulatórias e uso de padrões, guias e recomendações internacionais relevantes para evitar obstáculos desnecessários ao comércio. O progresso das ações e práticas será avaliado até o final de 2023 para garantir que a iniciativa seja devidamente impulsionada.

As BPR são fundamentais para o bom desempenho de um sistema regulatório e, conseqüentemente, para obter confiança pública. Porém, não são suficientes para garantir uma “boa regulação”. Todos os indivíduos nas ARNs devem ser orientados pelas BPR na definição de requisitos apropriados e na formulação de decisões que sejam claras, transparentes, consistentes, imparciais, proporcionais, oportunas e baseadas na “boa ciência”. Os regulados e outros interessados também desempenham um papel importante na garantia de um ambiente regulatório claro e eficiente para que medicamentos e produtos biológicos de qualidade sejam disponibilizados aos pacientes.

No contexto das BPR, muito se tem discutido sobre a aplicação da confiança regulatória (“*Reliance*”), que pode ser definida como o ato pelo qual a ARN pode considerar e dar peso significativo às avaliações realizadas por outra ARN ou instituição confiável, ou a qualquer outra informação qualificada para tomar sua própria decisão. Dessa forma, a ARN poderia concentrar seus recursos em atividades que possuam maior valor agregado. Ao facilitar o acesso a medicamentos e produtos biológicos de qualidade, a confiança regulatória beneficia todas as partes interessadas, ou seja, pacientes e consumidores, governos e todos os elos da cadeia produtiva (DOERR et al., 2020; P; AJ, 2019; VAZ et al., 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o *Reliance* pode assumir muitas formas e ser aplicado em graus variados na consideração das avaliações, decisões ou outras informações oficiais de outras autoridades e instituições. O Reconhecimento pode ser visto como uma abordagem especial e mais formalizada do *Reliance*, pela qual uma autoridade reguladora reconhece as decisões de outra autoridade reguladora, sistema ou instituição, evitando uma avaliação regulatória adicional para tomar sua própria decisão. O Reconhecimento geralmente requer disposições legais formais e vinculativas (OMS, 2021).

Embora a decisão final sobre a aprovação de um medicamento ou produto biológico para comercialização seja uma decisão soberana de cada ARN, com base no que é apropriado ao perfil da população e no nível de tolerância ao risco existente em uma determinada sociedade, grande parte do trabalho que forma a base científica para a decisão para o registro de um medicamento ou produto biológico é bastante semelhante, se não idêntica, entre os vários reguladores, em especial entre as ARNs mais bem estruturadas. Dentre outros fatores, a convergência dos padrões técnicos é decorrente do trabalho diligente conduzido pelas ARNs em fóruns internacionais, a exemplo do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH* (P; AJ, 2019).

No Brasil, a Anvisa tem, há algum tempo, participado ativamente dos principais fóruns internacionais que buscam a convergência regulatória, como o já citado ICH, a OMS, o *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) e o *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICMRA). Essa participação tem se refletido na convergência dos regulamentos editados pela Agência com guias, orientações e padrões produzidos internacionalmente.

Apesar de ser um tema bastante atual e frequentemente inserido em discussões internacionais, a prática do *Reliance* ainda não está incorporada, como rotina, nas análises dos pedidos de regularização de medicamentos, IFAs e produtos biológicos submetidos à Anvisa. Dessa forma, o tema foi incluído na Agenda Regulatória da Agência (projeto 1.10) para ser regulamentado no período de 2021-2023 (ANVISA, 2022).

2. ANÁLISE

2.1. A adoção do *Reliance* é uma política de saúde pública que traz benefícios para todos os envolvidos.

As empresas farmacêuticas operam em muitas partes do mundo, utilizam cadeias de suprimentos globais que geralmente incluem instalações em países com regulamentações comparativamente mais frágeis, realizam testes cruciais em vários países para apoiar submissões de registro em várias jurisdições e, posteriormente, podem comercializar seus medicamentos em diversas partes do mundo.

Como atores globais, essas empresas são reguladas por distintas ARNs, que frequentemente requerem submissões de estudos e informações para análises antes de autorizarem a comercialização de medicamentos e produtos biológicos em seus territórios. Como regra geral, todas essas ARNs têm a missão de garantir que os medicamentos e produtos biológicos autorizados em seus países sejam seguros, eficazes e apropriados para seu sistema de saúde e sua população.

Cada pedido de autorização de comercialização requer recursos por parte do requerente e das ARNs e, muitas vezes, há pouco reconhecimento de que uma análise semelhante está ocorrendo, às vezes simultaneamente, em outros países.

O resultado é um trabalho duplicado e redundante considerável sendo realizado em todo o mundo, o que não beneficia a saúde pública local ou global. Por exemplo, ter vários reguladores inspecionando o mesmo local de fabricação tem pouco valor e, de fato, o tempo poderia ser mais bem aproveitado se dedicado à inspeção de diferentes locais para, portanto, garantir a segurança de um maior número de locais de fabricação.

Da mesma forma, é improvável que várias análises detalhadas dos mesmos dados por vários revisores de diferentes ARNs melhorem o conhecimento do produto ou dos resultados ao paciente. Nesse contexto, o objetivo buscado com o *Reliance* tem sido contribuir para a melhoria da saúde pública (P; AJ, 2019).

2.2. As ARNs têm demonstrado cada vez mais interesse na prática do *Reliance* como forma de otimizar seus recursos e a OMS publicou, em 2021, um documento contendo orientações gerais sobre as Boas Práticas em *Reliance* (BPRel).

A OMS foi criada em 1948 como uma agência especializada das Nações Unidas para dirigir e coordenar assuntos de saúde internacional e saúde pública. Uma das funções da OMS é fornecer informações e conselhos objetivos e confiáveis no campo da saúde humana, responsabilidade que cumpre em parte por meio de seu extenso programa de publicações. A Organização busca, por meio de suas publicações, apoiar as estratégias nacionais de saúde e abordar as preocupações em saúde mais prementes das populações em todo o mundo (OMS, 2021).

Em setembro de 2019, o resultado de uma consulta realizada pela OMS concluiu que uma nota conceitual da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da Rede Pan-Americana de Harmonização Regulatória de Medicamentos (Rede PARF) fosse usada como base para um documento geral da OMS sobre Boas Práticas em *Reliance* – BPRel (OPAS, 2019)

Também foram considerados na preparação do documento geral da OMS, os resultados e sugestões de uma pesquisa realizada em nome do Programa Internacional de Reguladores Farmacêuticos (IPRP) em junho de 2019 (IPRP, 2019). A pesquisa foi dirigida a todos os 30 membros do IPRP, dos quais 5 são comunidades, grupos de países ou rede reguladora e 2 observadores. Dezesete autoridades (60%) responderam perguntas que abordaram aceitação, razões e critérios para o uso da prática do *Reliance* e Reconhecimento, além dos benefícios a partir de algumas lições aprendidas. Os resultados obtidos mostraram que há um crescente interesse na prática do *Reliance* e, também, na sua incorporação pelas ARNs (DOERR et al., 2020).

A primeira versão do documento proposto pela OMS, elaborada no início de 2020, abrangeu: definições básicas e conceitos-chave em *Reliance*; os seis princípios de confiança (universalidade, soberania decisória, transparência, respeito pela base jurídica nacional e regional, consistência e competência); considerações gerais; potenciais barreiras; e facilitadores. Este documento foi, então, submetido à uma consulta direcionada às partes interessadas nos meses de abril e maio de 2020 e, também, em duas consultas públicas no mesmo ano. Durante as consultas, servidores da Anvisa colaboraram com a revisão do documento (ANVISA, 2021).

Em 2021, foi publicado, na forma do Anexo 10 do 55º Relatório do Comitê de Especialistas da OMS sobre Especificações de Preparações Farmacêuticas, o documento final sobre as BPRel intitulado “*Good reliance practices in the regulation of medical products: high level principles and considerations*”

(OMS, 2021). No mesmo Relatório foi publicado um documento (Anexo 11) com orientações sobre as Boas Práticas Regulatórias – BPR.

Apesar dessas publicações, as BPREl não prescrevem a abrangência ou o formato que a confiança regulatória pode ou deve ser incorporado nos procedimentos de tomada de decisão das ARNs. O objetivo central das BPREl é fornecer uma abordagem geral que favoreça a obtenção dos melhores resultados com o aproveitamento, pelas ARNs, de avaliações feitas por suas contrapartes estrangeiras.

Em uma consulta à literatura científica e em buscas por informações públicas nas páginas das ARNs, foram encontradas informações sobre o formato da adoção de práticas de *Reliance* para regularização de medicamentos, insumos farmacêuticos ativos (IFA) e produtos biológicos na África do Sul, na Austrália, em Singapura e, também, discussões sobre o enquadramento das análises realizadas pela OMS como *Reliance*. As abordagens adotadas nestes países e pela OMS serão discutidas nas próximas subseções.

2.2.1. África do Sul: utiliza informações de ARNs de referência para tomada de decisão sobre o registro e mudanças pós-registro de medicamentos e produtos biológicos. Os pedidos de registros elegíveis a serem avaliados pela via do *Reliance* são submetidos a procedimentos de análises abreviada ou verificada, de acordo com as características do medicamento ou produto biológico.

A *South African Health Products Regulatory Authority* - SAHPRA possui, desde julho de 2019, um documento público (SAHPRA, 2021) contendo diretrizes e recomendações aos interessados que desejam apresentar novos pedidos de registro de medicamentos e produtos biológicos, bem como mudanças pós-registro, para avaliação baseada em *Reliance*.

Apesar de refletir o entendimento da ARN sobre a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos e produtos biológicos, o documento não é exaustivo. Ou seja, a SAHPRA reserva-se o direito de solicitar qualquer informação adicional no momento da avaliação da submissão de um pedido de registro.

Para que seja aceita uma solicitação de autorização para comercialização pela via do *Reliance*, o medicamento ou produto biológico objeto da submissão deve ter sido aprovado por uma ou mais das ARNs consideradas como equivalentes pela SAHPRA. Na data da consulta, as ARNs consideradas como equivalentes pela SAHPRA, designadas como *Recognised Regulatory Authority* – RRA, eram: (1) Agência Europeia de Medicamentos (Procedimento Centralizado ou Procedimento Descentralizado); (2) Health Canada; (3) Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido; (4) Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW) do Japão; (5) Agência Suíça de Produtos Terapêuticos (Swissmedic) (6) Administração de Bens Terapêuticos (TGA) da Austrália; e (7) Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA). Apesar de não serem estritamente RRA, podem ser usados para fins de *Reliance* as informações e documentos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Procedimento Colaborativo de Zazibona (ZAZIBONA, 2022).

Segundo as regras da SAHPRA, a avaliação baseada em *Reliance* pode seguir a via regulatória da análise abreviada, da análise verificada e do Reconhecimento, conforme definições e aplicabilidade descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Vias de submissão, requisitos e aplicabilidade da prática do *Reliance* para regularização de medicamentos na África do Sul.

Via de submissão	Definição e requisitos	Aplicabilidade

Via de submissão	Definição e requisitos	Aplicabilidade
<p>Análise abreviada</p>	<p>Baseada principalmente em relatórios não editados de segurança, eficácia e qualidade da RRA, que substitui a necessidade de a SAHPRA avaliar todos os dados apresentados em uma submissão realizada pela via convencional.</p> <p>A revisão abreviada é baseada principalmente nas visões gerais de dados pré-clínicos e clínicos previstos nos Módulos CTD 2.4 e 2.5.</p> <p>Todos os documentos devem ser incluídos na submissão para que o pedido possa se qualificar para essa via. Todos os pedidos de Nova Entidade Química (NCE) e de produtos biológicos, medicamentos genéricos com dados clínicos, mudanças do Tipo II e Pedidos de Extensão (EA) que tenham aprovação prévia de uma RAA serão considerados para essa via.</p> <p>Além disso, todos os pedidos de medicamentos biossimilares também serão considerados para essa via de regularização.</p>	<p>Medicamentos monocomponentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para registro de uma Nova Entidade Química (NCE) já aprovada por uma RRA; • Para registro de uma Nova Entidade Química (NCE) com base em uso bem estabelecido (com base na literatura), em que o medicamento já foi registrado por uma RRA; • Para um medicamento genérico monocomponente registrado por uma RRA, e quando os dados clínicos gerados com o genérico tenham sido fornecidos para fundamentar o pedido; • Medicamento biológico registrado por uma RRA; • Medicamento biossimilar em que o medicamento biológico de referência já foi registrado pela SAHPRA. <p>Medicamentos multicomponentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para uma combinação de dose fixa multicomponente de duas ou mais entidades químicas, onde a combinação não é registrada pela SAHPRA, mas registrada por uma RRA. <p>Alterações do Tipo II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para alterações do Tipo II (mudanças maiores com impacto na qualidade, segurança e eficácia) em que a solicitação já tenha sido aprovada por um RRA (por exemplo, indicações terapêuticas adicionais/alteradas, posologia e modo de administração). <p>Mudanças Incrementais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para todas as mudanças incrementais que ainda não foram aprovadas pela SAHPRA para uma determinada molécula, mas foram aprovados por uma RRA.

Via de submissão	Definição e requisitos	Aplicabilidade
Análise verificada	<p>Baseada principalmente na verificação, em vez de avaliação, de informações apresentadas na submissão em comparação com as informações que já foram aprovadas pela SAHPRA ou por alguma RRA. Relatórios não editados são necessários como uma opção alternativa para os avaliadores, caso necessitem. A revisão verificada reduz o tempo de avaliação de pedidos de medicamentos genéricos contendo ingredientes ativos já registrados pela SAHPRA.</p> <p>A revisão verificada é efetivamente uma comparação das informações destinadas ao profissional de saúde proposto por um solicitante com as informações de referência atualizadas (de uma perspectiva de segurança clínica). A referência principal das informações destinadas ao profissional de saúde são aquelas aprovadas mais recentemente para o produto inovador local. As informações destinadas ao profissional de saúde do inovador estrangeiro aprovado mais recentemente podem ser fornecidas como uma referência adicional/alternativa somente quando o inovador local estiver materialmente desatualizado ou não for mais comercializado.</p> <p>Todas as mudanças do Tipo IB e submissões de genéricos (sem dados clínicos) contendo ingredientes ativos já registrados pela SAHPRA serão considerados para uma análise verificada. Além disso, as mudanças incrementais que já foram aprovadas pela SAHPRA serão consideradas para esta via.</p>	<p>Medicamentos monocomponentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Para duplicatas/clones de medicamentos registrados pela SAHPRA, quando se trata de genérico com indicações terapêuticas idênticas, formulação, forma farmacêutica e teor previamente aprovados pela SAHPRA. <p>Medicamentos multicomponentes</p> <ul style="list-style-type: none"> Para uma combinação de dose fixa multicomponente de duas ou mais entidades químicas, onde a combinação já está registrada pela SAHPRA. <p>Mudanças do Tipo IB</p> <ul style="list-style-type: none"> Para as mudanças do Tipo IB (mudança menor). <p>Mudanças incrementais</p> <ul style="list-style-type: none"> Para todos as mudanças incrementais que já foram aprovadas pela SAHPRA para uma determinada molécula. Para todos as mudanças incrementais relacionadas a novas formas farmacêuticas que seguem a mesma via de administração que já foram aprovadas pela SAHPRA (por exemplo, mudança incremental para uma cápsula, quando a SAHPRA já aprovou o uso de um comprimido) ^[1]
Reconhecimento	<p>Processo de registro ou aprovação simplificada baseado no Reconhecimento direto do resultado de uma revisão de uma RRA com a qual a SAHPRA compartilha um acordo de reconhecimento.</p>	---

[1] Independentemente de a SAHPRA ou uma RRA ter aprovado anteriormente a mudança incremental para uma determinada molécula (ou seja, a mudança incremental para a forma farmacêutica cápsula pode não ter sido aprovado pela SAHPRA ou por uma RRA, mas o pedido se qualifica para verificação, pois a SAHPRA aprovou anteriormente um produto com forma farmacêutica distinta administrada pela mesma via - oral).

Os processos de análises abreviada e verificada não significam uma submissão simplificada, ou seja, todos os dados e as informações necessárias para uma submissão completa devem ser protocolados. Os documentos requeridos abrangem o *Common Technical Documents* (CTD) e os demais documentos regularmente requeridos pela SAHPRA. Dessa forma, os avaliadores ainda podem

revisar os dados existentes no dossiê, conforme necessário, mesmo quando apresentados relatórios não editados de uma RRA.

A SAHPRA solicita que os documentos apresentados sejam os mais atualizados e contemplem todas as mudanças pós-registro aprovadas pela RRA. Além disso, não é aceita a submissão de pedido que esteja pendente de avaliação por uma RRA. Os documentos recebidos passam por uma etapa de triagem para conferência da completude das informações e, também, é feita uma validação para garantir que o medicamento ou produto biológico é o mesmo registrado pela RRA.

Os caminhos de *Reliance* adotados pela SAHPRA podem ser aplicados de forma independente, não limitando um pedido à mesma via ou mesmo a necessidade de documentos completos de uma única RRA. Essa abordagem amplia o uso do *Reliance* e têm duas implicações principais:

- Os caminhos de registro de um medicamento podem diferir entre as avaliações de segurança e eficácia e de dados clínicos (por exemplo, avaliação de dados clínicos pode seguir um procedimento de análise verificada, enquanto os dados de segurança e eficácia são submetidos à uma análise completa, com base na natureza do pedido e na qualidade dos documentos de *Reliance* enviados)
- As RRA referenciadas em um pedido podem diferir quanto à avaliação de segurança, eficácia e de pesquisa clínica.

As informações destinadas a profissionais e a pacientes são consideradas na avaliação de *Reliance* sempre que aplicável. Por padrão, a SAHPRA considera previamente aprovados, pela via do *Reliance*, as últimas versões das bulas analisadas pela EMA (Procedimento Centralizado ou Procedimento Descentralizado). Alternativamente, podem ser fornecidas as bulas aprovadas por qualquer outra RRA.

Os solicitantes devem informar à SAHPRA os caminhos de avaliação pretendidos para análise de segurança, eficácia e de dados clínicos, juntamente com uma breve motivação para o pleito. Essa abordagem evita a triagem desnecessária da documentação de *Reliance* nos casos em que uma análise convencional é pretendida pelo solicitante.

As decisões relacionadas ao caminho de avaliação final de uma submissão e a extensão do uso das informações de *Reliance* ficam a critério da SAHPRA e dependem da disponibilidade e qualidade da documentação submetida. Apesar de a SAHPRA compartilhar avaliações das triagens da documentação com os interessados para garantir que o maior número possível de submissões se qualifique para os procedimentos de análise abreviada ou verificada, na ausência de documentação de *Reliance* adequada, os pedidos podem ser direcionados para uma análise convencional.

Como requisito para uma análise abreviada ou verificada, as empresas requisitantes devem fornecer à SAHPRA relatórios de avaliação completos e não editados de uma RRA. Os seguintes requisitos são aplicados:

- Os relatórios de avaliação não devem ser editados. O conteúdo apresentado deve abranger, pelo menos, relatórios de segurança, eficácia e qualidade elaborados pela RRA como base para decisão da concessão do registro ou de aprovação.
- Quando os relatórios de análise e avaliação da RRA estiverem em um idioma que não seja o inglês, devem ser fornecidas versões traduzidas.
- Nos casos em que os responsáveis pela submissão do pedido não possuem acesso a relatórios relevantes não editados, a SAHPRA exige a apresentação de uma Carta de Acesso assinada. Esse documento permite que sejam solicitados relatórios não editados às RRA relacionadas, mas a SAHPRA não garante que irá obtê-los. A Carta de Acesso deve ser assinada pelo titular do registro no país da RRA ou pelo responsável por fornecer o dossiê à empresa responsável pela submissão do pedido à SAHPRA. Se os relatórios não forem obtidos, a submissão

em questão provavelmente será submetida à uma análise completa, estendendo o tempo de avaliação.

2.2.2. Austrália: utiliza informações de ARNs de referência para tomada de decisão sobre o registro e mudanças incrementais de registros. Adota diferentes prazos para conclusão da análise do pedido, que são definidos de acordo com o tempo transcorrido desde a aprovação do medicamento pela ARN de referência.

De forma distinta da abordagem adotada pela autoridade da África do Sul, a *Therapeutic Goods Administration* - TGA adota o *Reliance* apenas para medicamentos sujeitos à prescrição. A designação dada à ARN de referência é Regulador Estrangeiro Comparável (COR).

O procedimento de avaliação de pedidos de registro baseado em relatórios do COR está associado a um prazo reduzido de avaliação e decisão. O objetivo deste processo é reduzir a duplicação da avaliação de informações e dados já aprovados por um COR, mantendo-se os padrões existentes de qualidade, segurança e eficácia necessários aos medicamentos comercializados na Austrália.

Essa abordagem permite que a TGA avalie apenas os dados gerados especificamente para o contexto australiano, como, por exemplo, rótulos e demais informações sobre medicamentos destinadas ao consumidor e profissional de saúde locais. No entanto, em alguns casos, informações adicionais são analisadas, por exemplo, os dados de segurança que foram gerados desde a aprovação do medicamento pelo COR (TGA, 2019).

São usadas duas diferentes abordagens para análise dos pedidos submetidos, chamadas de COR-A e COR-B. A escolha da abordagem dependerá da medida em que a documentação regulatória do COR elimina a necessidade de a TGA avaliar os dados completos submetidos pelo requerente. Para facilitar o fluxo de informações, o solicitante deve preencher e enviar um checklist que auxilia a TGA a identificar a extensão dos dados adicionais que exigirão avaliação. Ou seja, os dados preenchidos no *checklist* indicarão se o pedido é elegível para análise como COR-A ou COR-B.

A TGA considera que relatórios contendo informações atualizadas emitidos pelo COR são fundamentais para o processo baseado na confiança regulatória. Para submissões de pedidos de registro pela via do COR-A, o medicamento deve ter recebido a aprovação irrestrita de comercialização no exterior há não mais de 1 ano antes da submissão do pedido ao TGA. Isso ajuda a garantir que as decisões sejam baseadas nas informações e diretrizes científicas e clínicas internacionais mais atuais. Isso também limita a probabilidade de que o medicamento tenha sido alterado desde a aprovação original (ou seja, tenha passado por mudanças pós-registro). Para pedidos de COR-B, não há limite de tempo em relação à aprovação no exterior.

Além do critério temporal, o *checklist* de verificação indica situações em que o pedido, mesmo sendo referente a um medicamento aprovado a menos de 1 ano, deve ser submetido à via de análise do COR-B.

Sob o COR-A, a decisão regulatória da TGA será baseada em uma revisão crítica dos relatórios do COR e, complementarmente, por análises do rótulo no modelo australiano, de informações do produto e, quando necessário, do Plano de Gerenciamento de Risco. O prazo de avaliação e decisão para processos COR-A é de 120 dias úteis. Para atender a esse prazo significativamente reduzido, o pedido deve atender a requisitos específicos, que incluem:

- medicamento, processo e local de fabricação submetidos à TGA devem ser idênticos aos aprovados pelo COR, com comprovação de conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF);
- a aprovação de comercialização no exterior do medicamento não é anterior a 1 ano;
- além do rótulo, informações do produto e Plano de Gerenciamento de Risco (quando necessário), não é requerida qualquer avaliação adicional de dados específicos para o contexto australiano.

Sob a abordagem COR-B, a decisão regulatória da TGA ainda será baseada principalmente em uma revisão crítica dos relatórios de avaliação do COR. O processo COR-B tem um prazo de avaliação e decisão de até 175 dias úteis, permitindo a avaliação da TGA de determinados dados, além do rótulo, Informações do Produto e Plano de Gerenciamento de Risco.

A quantidade e o tipo de dados adicionais que irá requerer a avaliação pela TGA determinarão se o pedido seguirá o procedimento COR-B ou uma via distinta do *Reliance*. Exemplos de dados adicionais que podem ser considerados no procedimento COR-B incluem dados de estabilidade atualizados, dados de validação para um local de fabricação adicional e atualizações de estudos fundamentais que suportam a indicação proposta. A TGA considera que submissões baseadas em literatura provavelmente não serão elegíveis para os procedimentos COR-A ou COR-B, pois a literatura pode não estar atualizada.

Para que uma solicitação pela via do *Reliance*, o medicamento objeto da submissão à TGA deve ter sido aprovado por uma ou mais COR, que incluem: (1) Agência Europeia de Medicamentos (EMA CP ou DCP); (2) Health Canada; (3) Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido; (4) Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão (MHLW); (5) Agência Suíça de Produtos Terapêuticos da Suíça (Swissmedic); e (6) Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA).

A documentação regulatória exigida pela TGA é específica para cada COR e cabe à empresa solicitante identificar se o pedido depende da submissão de um DMF (*Drug Master File*). A parte restrita do DMF, incluindo as questões levantadas pelo COR e as respostas dadas, devem ser entregues à TGA pelo titular do DMF.

Para a triagem dos processos baseados em relatório do COR, os solicitantes devem enviar cópia do dossiê completo que foi enviado ao COR, no formato do e-CTD (*Common Technical Document*) com o Módulo 1 específico para a Austrália, acrescido de:

- no Módulo 1.2.1, juntamente com o formulário de solicitação de medicamentos de prescrição padrão, o checklist de solicitação preenchida. O checklist é obrigatório para pedidos baseados em relatórios de COR e ajuda o requerente e a TGA a identificarem se o pedido atende aos requisitos para uma abordagem COR-A ou COR-B.
 - medicamentos genéricos: evidências de que o medicamento de referência utilizado em qualquer avaliação de bioequivalência é idêntico ao produto de referência australiano;
 - para biossimilares: evidências de que o produto de referência estrangeiro e o produto de referência australiano são idênticos.
- no Módulo 1.11.1, detalhes completos sobre se o pedido foi aprovado, aprovado mediante recurso, reprovado, se houve desistência do pleito, se há adiamento de decisão indefinidamente, ou se recebeu uma “recusa de aprovação” em outra jurisdição. (Observação: esse requisito tem por objetivo identificar pedidos que exigem uma análise mais profunda dos dados).
- no Módulo 1.11.4, o conjunto completo e não editado dos relatórios finais de avaliação do COR, em inglês.

2.2.3. Singapura: define o procedimento de avaliação de acordo com as características do medicamento e com o histórico de aprovação por outras ARNs. O dossiê do medicamento aprovado por Agência Reguladoras de Medicamentos de Referência - ARMR é apenas verificado, enquanto o dossiê do medicamento aprovado por qualquer outra ARN estrangeira possui rito resumido de análise. A análise completa acontece apenas para o medicamento que ainda não tenha sido aprovado por nenhuma ARN.

A *Health Science Authority* - HSA define o procedimento de avaliação específica de medicamentos, que depende de suas características e da aprovação prévia por qualquer agência

reguladora de medicamentos estrangeira.

O procedimento de avaliação aplicável determina o prazo de conclusão da análise, as taxas cobradas e documentos necessários para o registro. O quadro abaixo descreve os tipos de procedimentos disponíveis aos interessados em submeter seus pedidos à HSA (HSA, 2021b).

Análise	Elegibilidade
Completa	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer produto novo que não tenha sido aprovado por nenhuma Agência Reguladora de Medicamentos (ARN). Este procedimento de avaliação se aplica apenas a pedidos de novos medicamentos (NDA).
Abreviada	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer produto novo ou genérico que tenha sido aprovado por pelo menos uma agência reguladora de medicamentos. Este procedimento de avaliação aplica-se tanto a pedidos de novos medicamentos (NDA) como a pedidos de medicamentos genéricos (GDA).
Verificada	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer produto novo ou genérico que tenha sido aprovado por uma das Agências Reguladoras de Medicamentos de Referência (ARMRs). Este procedimento de avaliação se aplica tanto ao NDA quanto ao GDA.
Verificada-CECA	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer produto genérico fabricado na Índia que tenha sido aprovado por uma das ARMRs. Este procedimento de avaliação aplica-se apenas ao GDA de produtos fabricados na Índia.

Os documentos a serem submetido em cada tipo de via de registro estão detalhados, porém os procedimentos empregados para as análises em cada caso não estão abrangidos.

Para que uma solicitação seja avaliada pelo procedimento de análise verificada, o medicamento objeto da submissão deve ter sido aprovado por uma ou mais ARMRs, que são: (1) Agência Europeia de Medicamentos (EMA - Procedimento Centralizado); (2) *Health Canada*; (3) Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA); (4) Administração de Bens Terapêuticos da Austrália (TGA); e (5) Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA).

A HSA realiza uma triagem para garantir que o tipo de submissão esteja correto e que o dossiê apresentado esteja completo. O cronograma de triagem começa a partir da data de recebimento do dossiê de solicitação e, de acordo com as regras locais, o pagamento de taxas é progressivo e exigido de acordo com a evolução do pedido. A ausência de documentos impede o prosseguimento das análises, que são divididas nas etapas de avaliação abaixo (HSA, 2021c).

Etapas de avaliação	Descrição
Etapa 1: Aceitação para	O pedido é aceito para avaliação e é dado início ao cronograma de avaliação.

avaliação	
Etapa 2: avaliação em andamento	Quando a avaliação do pedido submetido está em andamento.
Fase 3: Avaliação intermediária	O pedido está no meio do processo de avaliação. Os responsáveis pela submissão podem esperar receber o primeiro conjunto de questionamentos (exigências) durante esta fase.
Etapa 4: avaliação concluída	A avaliação está concluída. O pedido encontra-se na fase de decisão, ou seja, o processo está concluído e aguarda a emissão da decisão final.

O dossiê de submissão do pedido de registro deve ser organizado no formato do Documento Técnico Comum do Conselho Internacional para Harmonização (ICH CTD) ou no formato ASEAN CTD (HSA, 2021a). A tabela abaixo resume a organização de cada formato de dossiê (HSA, 2020).

Documentos	Localização no ICH CTD	Localização no ASEAN CTD
Documentos administrativos	Modulo 1	Parte I
Visão geral e resumos de Documentos Técnicos Comuns	Modulo 2	Incorporado nas Partes II, III e IV
Documentos de qualidade	Modulo 3	Parte II
Documentos não clínicos	Modulo 4	Parte III
Documentos clínicos	Modulo 5	Parte IV

A HSA aplica, também, procedimentos otimizados de análises pelas vias abreviada e verificada quando se trata de mudanças maiores pós-registro (MAV-1). O objetivo é aumentar o uso de avaliações feitas pelas ARMRs, minimizar a duplicação de esforços e aumentar a eficiência como parte do trabalho que inclui o gerenciamento eficaz do ciclo de vida dos medicamentos registrados. Porém, o uso dessas avaliações não obriga a HSA a aprovar a mudança e há também a previsão de que a mudança seja recategorizada e analisada por outro procedimento (HSA, 2022).

A regra adotada é de que se a mudança pós-registro objeto do pedido tiver sido autorizada por uma única ARMR, é conduzida a análise abreviada da documentação submetida. Para se qualificar para esse procedimento, a mudança proposta deve ser equivalente à aprovada pela ARMR e, adicionalmente, é requerida comprovação da aprovação pela ARMR.

A análise verificada, por sua vez, é aplicável à mudança que tenha sido autorizada por pelo menos duas ARMR e, adicionalmente, devem atender aos seguintes pré-requisitos:

- O medicamento deve ter recebido aprovação de comercialização irrestrita pelas duas ARMRs depois de avaliações científicas independentes e completas. Ou seja, a aprovação não é concedida com base em dados menos abrangentes do que normalmente se exigiria ou caso esteja sujeita a condições que exijam o envio de dados adicionais para confirmar o perfil de benefício-risco do produto;
- O pedido deve ser apresentado no prazo de três anos a partir da data de aprovação pela ARMR primária escolhida;

- O pedido não acarreta a necessidade de avaliação independente pela HSA do perfil de risco-benefício devido à epidemiologia local da doença, prática médica ou questões de saúde pública. Exemplos de produtos que podem exigir tal avaliação são os anti-infecciosos e as vacinas; e
- O produto e seu uso pretendido (ex. indicação, via de administração, posologia e grupo de pacientes) não foram, por razões de segurança ou eficácia, rejeitados, retirados do mercado ou aprovados mediante recurso.

2.2.4. Organização Mundial da Saúde – OMS: possui procedimentos de Registro Colaborativo, que utiliza o conceito do *Reliance*.

O registro de medicamentos e produtos biológicos em países de baixa e média renda ou países com recursos limitados pode ser demorado, principalmente devido a uma combinação de escassez de recursos humanos e financeiros, capacidade técnica e falta de maturidade dos instrumentos regulatórios existentes. Como resultado, medicamentos de qualidade garantida, seguros e eficazes não atingem a população-alvo em tempo hábil, contribuindo para resultados de saúde ruins e menor expectativa de vida.

O desenvolvimento de estratégias regulatórias colaborativas para a aprovação de produtos médicos tem sido perseguido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e autoridades internacionais há muitos anos. Várias estratégias regulatórias coexistem compartilhando o objetivo de aumentar a eficiência regulatória globalmente. Isso é particularmente relevante para países com recursos limitados (GOÑI, 2016; VAZ et al., 2022). Para auxiliar os países com recursos regulatórios limitados, nos quais o longo tempo para registro pode impactar na saúde dos pacientes, a OMS possui dois procedimentos colaborativos que podem facilitar o acesso e acelerar o registro nacional de produtos de grande impacto. São eles: a) procedimento de pré-qualificação: procedimento colaborativo para avaliação acelerada de produto pré-qualificados pela OMS, e b) procedimento por SRA: procedimento de avaliação acelerada de produtos aprovados por uma *Stringent Regulatory Authority* (SRA CRP).

O procedimento de pré-qualificação da OMS é um serviço para facilitar o acesso a medicamentos que cumpram padrões unificados de qualidade, segurança e eficácia. Nesse procedimento, a OMS avalia dossiês de produtos utilizando padrões regulatórios de qualidade, segurança e eficácia internacionalmente aceitos. Também são realizadas inspeções nos locais de fabricação e avaliações produto-específicas, tais como testes laboratoriais (para produtos diagnósticos) e inspeção dos centros de pesquisa clínica (para medicamentos). O processo é iniciado quando a OMS envia aos fabricantes um convite para submeter manifestações de interesse (EOI) para avaliação do produto. Os medicamentos selecionados pela OMS são aqueles que foram avaliados como vitais para tratamento efetivo e para programas de expansão de tratamento. Usualmente, são medicamento incluído nas listas de medicamentos essenciais da OMS (COYNE, 2019).

No procedimento de pré-qualificação ocorre o trabalho colaborativo entre o time de pré-qualificação da OMS (WHO/PQT) e as ARN para acelerar o acesso e o registro de produtos pré-qualificados pela OMS. A empresa solicita o registro do produto pré-qualificado a uma ARN participante da colaboração. Após a submissão do processo, o WHO/PQT é informado, pela empresa e pela ARN, sobre o peticionamento e compartilha com a ARN os documentos disponíveis (prazo de 30 dias para compartilhamento). Os eventuais questionamentos sobre o produto são enviados pela ARN ao WHO/PQT (prazo de 90 dias para envio), que facilita a interlocução com a empresa e envia os esclarecimentos à ARN (prazo de 30 dias para envio). Após esse procedimento, a ARN possui 90 dias para tomar sua decisão e 30 dias adicionais para informar à OMS e a empresa sobre a decisão tomada, incluindo as justificativas para as diferenças em relação à decisão da OMS (OMS, 2016)

O SRA CRP é um Procedimento de Registro Colaborativo (CRP) que permite às Autoridades Reguladoras Nacionais (NRA) utilizar o trabalho realizado por Autoridades Reguladoras Rigorosas (SRA) (OMS, 2022) em avaliações científicas para decidir sobre aprovações de medicamentos em sua jurisdição, por meio do uso do conceito do *Reliance*. O SRA CRP envolve a colaboração entre NRA, SRA e indústria farmacêutica.

Desde a sua criação em 2015 até julho de 2021, 59 aprovações foram concedidas a 16 medicamentos em 23 países através do SRA CRP. Os resultados têm mostrado que o procedimento tem atingido seus objetivos, como aumento do acesso, redução de prazos e minimização de duplicidade de esforços. Outro benefício percebido é o avanço na aplicação do uso de normas internacionais harmonizadas, tanto pelas ARN quanto pelos requerentes que pleiteiam suas análises por esse mecanismo. Esses aspectos impactam positivamente, em longo prazo, para países com recursos limitados. Embora os modelos e orientações da OMS tenham sido considerados muito úteis, as mudanças pós-registro e os procedimentos de gestão ainda devem ser definidos e desenvolvidos com mais detalhes, com orientações para as partes interessadas sobre como coordená-los e gerenciá-los (VAZ et al., 2022).

2.3. Proposta de regulamentação do *Reliance* no Brasil

De acordo com as Boas Práticas de *Reliance* (OMS, 2021), cada ARN deve definir a sua própria estratégia baseada em risco para o uso de *Reliance*. Para tanto, devem ser considerados fatores como o tipo e a fonte dos produtos avaliados, o nível de recursos e conhecimentos especializados disponíveis na ARN, as necessidades e prioridades de saúde pública do país e oportunidades de estreitamento da confiança regulatória. Usando a aprovação de introdução no mercado de um medicamento como exemplo, podem ser previstos quatro diferentes caminhos regulamentares, com graus crescentes de avaliação por parte da ARN que adotará a prática, conforme quadro abaixo.

Graus de profundidade	Procedimentos adotados
1	Confirmação se o medicamento possui características essenciais idênticas ao avaliado pela autoridade reguladora de referência.
2	Verificação da aplicabilidade dos resultados da avaliação de outra autoridade, disponíveis em relatórios (documentação regulatória) para a tomada de decisões regulatórias no contexto nacional, por exemplo, em termos de configurações legais e regulatórias, avaliação de risco-benefício, comorbidades, necessidades médicas não atendidas, planos de gerenciamento de risco e quaisquer especificidades de qualidade relacionadas, como zonas climáticas para estabilidade do produto. Provas adequadas devem ser fornecidas pelo fabricante em caso de diferenças, como população-alvo, epidemiologia e outras características da doença, medicamentos usados concomitantemente e outros fatores que podem afetar substancialmente o perfil benefício-risco de um medicamento, bem como parâmetros de qualidade, principalmente em relação à estabilidade sob diferentes condições climáticas.
3	Análise abreviada de dados sobre qualidade, segurança e eficácia e desempenho, levando em consideração as informações disponíveis na documentação regulatória completa da AREE .
4	Avaliação conjunta ou compartilhamento de trabalho entre duas ou mais autoridades reguladoras. Isso pode assumir várias formas, incluindo uma revisão primária por uma autoridade seguida de uma sessão de avaliação conjunta para finalizar o relatório e comentários ou distribuição dos módulos (qualidade, dados não-clínicos e segurança ou eficácia) entre as autoridades.

Em qualquer um dos quatro graus, é necessário garantir que o medicamento e os estudos submetidos à avaliação das diferentes autoridades reguladoras sejam essencialmente os mesmos e, também, garantir que o ciclo de vida do medicamento seja suficientemente supervisionado. Os aspectos

relevantes, incluindo aqueles relacionados à qualidade do medicamento e seus componentes, devem ser suficientemente semelhantes por exemplo, mesma composição qualitativa e quantitativa, mesma dosagem, mesma forma farmacêutica, mesmo uso pretendido, mesmo processo de fabricação, mesmos fornecedores de IFAs, mesma qualidade de todos os excipientes. Além disso, os resultados dos estudos de segurança, eficácia e qualidade, indicações e condições de uso devem ser os mesmos. O impacto de potenciais diferenças deve ser justificado pelo fabricante ou pela empresa responsável pela submissão do pedido. As diferenças, se existirem, devem ser avaliadas pela autoridade reguladora, que deve manter suas competências regulamentares para decidir sobre a possibilidade de utilizar avaliações ou decisões da autoridade reguladora estrangeira equivalente para tomada de suas próprias decisões (OMS, 2021).

Embora a abordagem do *Reliance* seja amplamente utilizada para a autorização inicial de medicamentos e produtos biológicos, ela pode ser usada durante todo o ciclo de vida do produto, por exemplo, em mudanças pós-registro e em inspeções e para fins de liberação de lotes. Porém, a avaliação das mudanças pós-registro usando o *Reliance* pode apresentar desafios. Dessa forma, se uma ARN se baseou na avaliação de outra ARN para a sua decisão inicial, é benéfica a utilização de medidas semelhantes para a gestão de mudanças pós-registro, desde que seja mantida a similaridade do medicamento ou produto biológico desde a aprovação inicial. Essa abordagem evita que diferentes mudanças sejam aceitas nos países de origem e de destino ao longo do tempo (OMS, 2021).

A partir das diretrizes de Boas Práticas de *Reliance* e considerando, como referência, as experiências de outras ARN sobre o *Reliance*, é pertinente considerar a possibilidade da adoção da prática desse instrumento no Brasil. Nesse sentido, o quadro a seguir discute uma proposta de minuta de Instrução Normativa - IN, construída baseada nas seguintes premissas:

- I - necessidade de que o medicamento, IFA ou produto biológico possua características essenciais idênticas ao avaliado pela autoridade reguladora de referência;
- II - manutenção da similaridade do medicamento ou produto biológico desde a aprovação inicial, ou seja, por todo o seu ciclo de vida.
- III - sejam inicialmente consideradas as avaliações e documentação apenas das autoridades reguladoras designadas formalmente pela Anvisa. Para a designação, devem ser utilizados critérios técnicos;
- IV - as regras devem ser aplicadas ao registro e ao pós-registro de medicamentos, IFAs e produto biológicos;
- V - deve ser aplicado o grau 2 de aprofundamento de análises (apontadas na minuta de IN como Modalidade C) para avaliação de documentos e estudos referentes a pedidos de registro de produtos considerados de menor risco. Os demais pleitos devem ser analisados de acordo com grau 3 de profundidade (apontadas na minuta de IN como Modalidades A e B);
- VI - os pedidos de mudanças pós-registro ou regularização a serão submetidos ao grau 3 de aprofundamento de análise;
- VII - previsão de regra de reenquadramento do grau de profundidade da análise de registro e pós-registro em função dos recursos disponíveis. Ou seja, a profundidade da análise será reenquadrada de grau 3 para 2 em decorrência dos tempos requeridos para início da análise do pedido de regularização.
- VIII - toda a documentação prevista nos regulamentos específicos para a categoria de produtos deve ser apresentada, de forma que a Anvisa possa consultá-la ou mesmo reenquadrar o pedido de regularização na via ordinária de análise; e
- IX - em que pese a participação da Anvisa de iniciativas importantes, como por exemplo o Projeto Orbis (FDA, 2022), a proposta de IN não trata da avaliação conjunta e o compartilhamento de trabalho de análises (grau 4 de profundidade de análises).

CAPÍTULO	SEÇÃO	TEXTO	COMENTÁRIOS
EMENTA	----	Estabelece as modalidades e os critérios aplicados para o procedimento otimizado de análise, em que se utiliza das avaliações conduzidas por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente (AREE) para análise das petições de registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos, e de carta de adequação de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), em território nacional.	A ementa deve abranger o conteúdo da proposta, de forma que o leitor possa compreender de imediato seu conteúdo e abrangência sem a necessidade da leitura completa do documento.
CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS	Seção I Dos objetivos	Art. 1º Esta Instrução Normativa estabelece as modalidades, os critérios e os procedimentos para registro e pós-registro de medicamentos e de produtos biológicos e suas substâncias ativas, e para emissão de carta de adequação de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), por meio do aproveitamento de análises realizadas por Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE).	Dos países pesquisados, apenas a Austrália limita a aplicação do Reliance aos medicamentos sujeitos à prescrição médica. Tal abordagem restringe o uso do instrumento e, s.m.j., não possui fundamento técnico ou se justifica do ponto de vista do risco associado à comercialização e consumo dos demais produtos, como, por exemplo, os Medicamentos Isentos de Prescrição. Considerando a necessidade de informações sobre o IFA e de fluxos claros, somente estarão abrangidos pela proposta os pedidos de regularização do IFA objeto de pedido de CADIFA junto à Anvisa. Ademais, de acordo com a RDC 359, 27 de março de 2020, o período de transição encerrará em agosto de 2023, ou seja, a CADIFA se tornará mandatória.
	Seção II Da abrangência	Art. 2º O procedimento otimizado de análise é aplicável ao medicamento, ao insumo farmacêutico ativo (IFA) e ao produto biológico e suas substâncias ativas aprovado em pelo menos uma AREE. Parágrafo único. Somente o IFA objeto de pedido de CADIFA Associada junto à Anvisa é elegível para o procedimento otimizado de análise.	
	Seção III Das definições	Art. 3º Para efeitos desta Instrução Normativa, considera-se: I - análise abreviada: avaliação de um pedido de regularização baseado na avaliação da aplicabilidade dos relatórios de avaliação não editados de uma AREE para tomada de decisões regulatórias no contexto nacional. Essa avaliação pode substituir, parcial ou totalmente, a necessidade avaliação dos documentos e estudos submetidos à Anvisa. Os documentos e estudos que sejam produzidos para atender requisitos específicos do contexto nacional são submetidos à via ordinária de análise; II - análise verificada: avaliação de um pedido de regularização baseado na observação da aplicabilidade dos	

resultados da avaliação de uma AREE descritos na sua documentação regulatória, para a tomada de decisões regulatórias, no contexto nacional, incluindo análises relacionadas a configurações legais e regulatórias, avaliação de risco-benefício, comorbidades, necessidades médicas não atendidas, planos de gerenciamento de risco e quaisquer especificidades de qualidade. Os documentos e estudos que sejam específicos do contexto nacional, incluindo provas relacionadas a diferenças de população-alvo, epidemiologia e outras características da doença, medicamentos usados concomitantemente e outros fatores que podem afetar significativamente o perfil benefício-risco de um produto, bem como parâmetros de qualidade específicos são submetidos à via ordinária de análise;

III - Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente – AREE: autoridade reguladora estrangeira ou entidade internacional que possua práticas regulatórias alinhadas às da Anvisa, responsável por garantir que os produtos autorizados para distribuição foram adequadamente avaliados e atendem a padrões reconhecidos de qualidade, segurança e eficácia, e que será considerada pela Anvisa em prática de confiança regulatória;

IV - CADIFA: Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) é o instrumento administrativo emitido pela Anvisa que atesta a adequação do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (Difa) aos requisitos previstos na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 359, de 27 de março de 2020.

V - características essenciais: atributos do medicamento e do produto biológico que abrangem seus fabricantes, composição qualitativa e quantitativa, concentração, forma farmacêutica, indicações terapêuticas, contraindicações, posologia, população alvo, via de administração, modo de uso, especificações, processo de fabricação e respectivas plantas produtivas envolvidas, fabricantes de IFAs e graus de qualidade de IFAs e de excipientes.

VI - Documentação regulatória: relatórios, informes, pareceres ou documentos técnicos ou legais de caráter decisório, auxiliar ou opinativos previstos em

pedido deve ser avaliado quando adotada a via otimizada de análise. Cabe destacar que, mesmo aplicando-se a via otimizada de análises, ainda serão analisados pela via ordinária apenas os documentos e estudos que sejam específicos para o contexto brasileiro, ou seja, os documentos e informações que não foram analisados pela AREE. Exemplos desses documentos são:

I - textos de bula destinadas ao paciente e ao profissional de saúde, conforme os requisitos brasileiros;

II - leiautes de rotulagem, conforme os requisitos brasileiros;

III - estudos de estabilidade em zona IVb;

IV - estudos de biodisponibilidade relativa, quando o medicamento referência utilizado no estudo apresentado à AREE não for o mesmo medicamento de referência brasileiro;

V – estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativos, para medicamentos genéricos e similares; e

VI – controle de qualidade realizado pelo importador.

Cabe ressaltar que uma definição que permeia todo o texto da proposta e deve ser bem compreendida por todos. Trata-se do conceito de **“características essenciais”**. Esse conceito é derivado do que a OMS (OMS, 2021) chama de **“sameness”**. De acordo com proposta de IN, somente serão elegíveis para a via otimizada de análises, o produto que possua **“características essenciais”** iguais ao do registrado pela AREE.

instrumento regulatório próprio da AREE que podem ser utilizados pela Anvisa no procedimento otimizado de análise;

VII - Insumo farmacêutico ativo – IFA: qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo, podendo exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.

VIII - procedimento otimizado de análise: mecanismo de avaliação técnica facilitado por práticas de confiança regulatória em que se utiliza a documentação regulatória gerada por uma AREE;

IX - processo regulatório: atividades, atos ou práticas, de caráter finalístico para a regularização de medicamento, IFA ou produto biológico e suas substâncias ativas;

X - Regularização: autorização para que um IFA, medicamento ou produto biológico possa ser fabricado, distribuído, comercializado, dispensado e consumido. A regularização sanitária se dá por registro sanitário ou emissão de CADIFA e inclui as alterações realizadas posteriormente à aprovação inicial;

XI - substância ativa: insumo farmacêutico ativo biológico, que pode ser subsequentemente formulado para fabricação de determinado produto biológico;

XII - via ordinária de análise: avaliação de um pedido de regularização baseado nos requisitos previstos nas Resoluções da Diretoria Colegiada – RDC aplicáveis, sem o uso sistematizado de documentação regulatória gerada por uma AREE.

Art. 4º É designada como AREE, a instituição que possui similaridade de medidas e controles em relação ao processo regulatório adotado pela Anvisa e cumpra a totalidade dos seguintes requisitos:

- I - realize atividades regulatórias de pré e pós mercado, de maneira consistente às adotadas pela Anvisa;
- II - possua sistema regulatório transparente, orientado pelas boas práticas regulatórias, com medidas que previnam conflito de interesse;
- III - adote padrões e normas internacionais equivalentes aos

		<p>atualmente adotados pela Anvisa aplicáveis a IFA, medicamentos e aos produtos biológicos e suas substâncias ativas, em especial as estabelecidas pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS);</p> <p>IV - tenha estabelecido estrutura formal e prática de cooperação técnica com a Anvisa, sustentada por Memorando de Entendimento, ou documento equivalente, que permita a troca de informações confidenciais;</p> <p>V - tenha capacidade de interagir em inglês, espanhol ou português; e</p> <p>VI - não seja impedida de submeter, ou de permitir que sejam submetidos, os documentos e relatórios necessários previstos nesta Instrução Normativa para as modalidades A, B e C do processo otimizado de análise.</p>	
<p>CAPÍTULO II DOS PROCEDIMENTOS PARA DESIGNAÇÃO DE UMA AREE E SUA RESPECTIVA DOCUMENTAÇÃO REGULATÓRIA</p>	<p>Seção I Da designação pela Anvisa da AREE</p>	<p>Art. 4º É designada como AREE, a instituição que possui similaridade de medidas e controles em relação ao processo regulatório adotado pela Anvisa e cumpra a totalidade dos seguintes requisitos:</p> <p>I - realize atividades regulatórias de pré e pós mercado, de maneira consistente às adotadas pela Anvisa;</p> <p>II - possua sistema regulatório transparente, orientado pelas boas práticas regulatórias, com medidas que previnam conflito de interesse;</p> <p>III - adote padrões e normas internacionais equivalentes aos atualmente adotados pela Anvisa aplicáveis a IFA, medicamentos e aos produtos biológicos e suas substâncias ativas, em especial as estabelecidas pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS);</p> <p>IV - tenha estabelecido estrutura formal e prática de cooperação técnica com a Anvisa, sustentada por Memorando de Entendimento, ou documento equivalente, que permita a troca de informações confidenciais;</p> <p>V - tenha capacidade de interagir em inglês, espanhol ou português; e</p> <p>VI - não seja impedida de submeter, ou de permitir que sejam submetidos, os documentos e relatórios necessários</p>	<p>É necessário que haja clareza sobre o processo de designação de entes estrangeiros como AREE. Para isso, o regulamento deve trazer diretrizes sobre competências e sobre o fluxo interno de avaliação do candidato a AREE.</p> <p>É proposto, também, que o anexo I traga uma lista de autoridades automaticamente designadas. De forma complementar, será necessário especificar os escopos das designações, uma vez que há instituições que adotam procedimentos de avaliação específicos (ex. EDQM avalia apenas IFA). Cabe destacar, também, que uma AREE pode possuir procedimentos distintos de avaliação. Dentre as instituições listadas no Anexo I, a EMA possui procedimentos de avaliação centralizado e descentralizado (EMA, 2022). Nas pesquisas realizadas, a TGA e a SAHPRA reconhecem ambos os procedimentos, enquanto a HSA reconhece apenas o procedimento centralizado. Considerando os acordos de</p>

		<p>previstos nesta Instrução Normativa para as modalidades A, B e C do processo otimizado de análise.</p> <p>Art. 5º A designação da AREE será deliberada, em última instância, pela Diretoria Colegiada da Anvisa, que considerará os pareceres das áreas técnicas regimentalmente responsáveis pela regularização de medicamento, de IFA ou de produto biológico e suas substâncias ativas que seja escopo da deliberação.</p> <p>§1º A decisão de que trata o caput será subsidiada por parecer da Assessoria em Assuntos Internacionais da Anvisa.</p> <p>§2º Qualquer diferença de requisito adotada pela candidata a AREE frente aos padrões e normas internacionais deve ser bem compreendida, documentada e aceita pela Anvisa.</p> <p>§3º As AREE aprovadas pela Diretoria Colegiada da Anvisa estão listadas no anexo I desta Instrução Normativa.</p> <p>.</p>	<p>cooperação vigentes entre a Anvisa e a EMA, sugere-se, nesse momento, que seja aceito apenas o procedimento de análise centralizado.</p> <p>Ademais, a possibilidade ou não de se adotar a praticar do <i>Reliance</i> não depende somente da autoridade, mas também da qualidade da sua documentação regulatória gerada. Algumas autoridades tidas como “maduras” podem não ter relatórios de análise adequados para o <i>Reliance</i> em alguns casos (ex. produtos muito antigos). Desta forma, importante que sejam mantidos critérios também relacionados à qualidade dos relatórios de avaliação em cada caso específico, além de critérios relacionados à AREE.</p>
<p>CAPÍTULO II DOS PROCEDIMENTOS PARA DESIGNAÇÃO DE UMA AREE E DE SUA RESPECTIVA DOCUMENTAÇÃO REGULATÓRIA</p>	<p>Seção II Da admissibilidade da documentação regulatória da AREE</p>	<p>Art. 6º A documentação regulatória da AREE submetida para fundamentar o pedido de regularização de um medicamento, IFA ou produto biológico e substâncias ativas junto à Anvisa pelo procedimento otimizado de análise deve:</p> <p>I – conter dados e informações atualizados que assegurem que o medicamento ou o produto biológico possua características essenciais idênticas às aprovadas pela AREE, inclusive quanto aos seus aspectos de qualidade;</p> <p>II - ter sido elaborada de acordo com padrões consistentes aos utilizados pela Anvisa, de modo a garantir que possua o mesmo escopo;</p> <p>III - ser suficiente para identificar o grau de qualidade do medicamento, IFA ou produto biológico e substâncias ativas;</p> <p>IV - ser submetido em sua forma completa, sem que nenhuma informação relevante para a avaliação da Anvisa seja tarjada ou omitida;</p> <p>V - não estar sujeita a nenhuma restrição de uso pela Anvisa;</p> <p>VI - permitir concluir que o processo de fabricação avaliado pela AREE é equivalente ao que está sendo submetido à Anvisa;</p> <p>§1º O impacto de potenciais diferenças entre o medicamento, o IFA ou o produto biológico e suas substâncias ativas objeto</p>	<p>Como requerido por todas as ARNs pesquisadas, a documentação regulatória da AREE apresentada para fins de <i>Reliance</i> deve ser clara e semelhante ao que é gerado nas análises realizadas pela própria ARN. Todas as autoridades demonstram preocupações quanto ao acesso a informações completas, de forma que sejam úteis para auxiliar em sua própria tomada de decisão.</p> <p>A responsabilidade pela obtenção e protocolo dos documentos é da empresa solicitante. No entanto, dentre as autoridades pesquisadas, a SAHPRA solicita que a empresa responsável pela submissão do pedido anexe carta com autorização emitida pelo detentor do produto na região de jurisdição da AREE, para que ela mesma possa pleitear o acesso completo aos dados depositados e gerados pela AREE. No entanto, a SAHPRA esclarece que, mesmo de posse dessa carta de autorização, não é</p>

do pedido de regularização submetido à Anvisa e o aprovado pela AREE deve ser justificado pelo fabricante ou pela empresa peticionante.

§2º A justificativa de que trata o §1º do **caput** será avaliada pela Anvisa, que decidirá sobre a aplicabilidade do procedimento otimizado de análise ao pedido.

Art. 7º É facultado à empresa peticionante escolher a AREE utilizada como referência para o procedimento otimizado de análise.

§1º A documentação submetida à Anvisa para fins de regularização de medicamento, de IFA ou de produto biológico e suas substâncias ativas deve conter, minimamente, toda a documentação regulatória atualizada da AREE utilizada como referência.

§2º Parte ou a totalidade da documentação regulatória emitida por outra AREE pode ser submetida à Anvisa para fins de complementação das informações da AREE utilizado como referência.

possível garantir acesso à documentação regulatória completa.

O pedido de regularização submetido pelo procedimento otimizado de análise deve trazer informações que assegurem que o medicamento, IFA ou produto biológico tenha características essenciais idênticas ao que foi aprovado pela autoridade reguladora estrangeira equivalente. Todos os aspectos relevantes, incluindo aqueles relacionados à qualidade do produto e seus componentes, devem ser considerados para confirmar que se trata do mesmo medicamento, IFA ou produto biológico; ou que seja suficientemente semelhante (por exemplo, mesma composição qualitativa e quantitativa, mesma dosagem, mesma forma farmacêutica, mesmo uso pretendido, mesmo processo de fabricação, mesmos fornecedores de insumos farmacêuticos ativos, mesma qualidade de todos os excipientes). Além disso, os resultados dos estudos de segurança, eficácia e qualidade, indicações e condições de uso devem ser os mesmos. O impacto de potenciais diferenças deve ser justificado pelo fabricante ou pela empresa responsável pela submissão do pedido. Tais diferenças devem ser avaliadas pela autoridade reguladora, que irá decidir sobre a possibilidade de utilizar avaliações ou decisões da autoridade reguladora estrangeira equivalente para subsidiar suas próprias decisões (OMS, 2021). Recomenda-se que a escolha da AREE seja facultada à empresa responsável pelo peticionamento. No entanto, deve-se evitar mesclar documentos de diferentes

			<p>procedências, mas para atender aos requisitos técnicos da Anvisa, foi proposto que o interessado poderá completar a documentação de uma AREE com dados submetidos e aprovados em outra AREE. Essa abordagem está alinhada à prática adotada por outras autoridades pesquisadas e, em última análise, pode ampliar o uso do <i>Reliance</i> e otimizar o processo de avaliação da Anvisa.</p>
<p>CAPÍTULO III DAS MODALIDADES E DA APLICABILIDADE DO PROCEDIMENTO OTIMIZADO DE ANÁLISE</p>	<p>Seção III Das modalidades e da aplicabilidade do procedimento otimizado de análise</p>	<p>Art. 8º As modalidades do procedimento otimizado de análise para fins de regularização de medicamentos, IFA e produtos biológicos e suas substâncias ativas, são:</p> <p>I. Modalidade A: aplicável ao pedido de regularização de medicamento, IFA e produto biológico submetido à avaliação da Anvisa que tenha sido previamente aprovado por uma AREE há no máximo 1 (um) ano.</p> <p>II. Modalidade B: aplicável ao pedido de regularização de medicamento, de IFA ou de produto biológico submetido à Anvisa que tenha sido previamente aprovado por uma AREE há mais de 1 (um) ano ou que tenha sido enquadrado para análise pela modalidade B no Anexo II ou III desta Instrução Normativa.</p> <p>III. Modalidade C: aplicável a medicamento definido como de menor risco, conforme orientações dispostas em guia específico publicado pela Anvisa.</p> <p>Parágrafo único. Os requisitos adicionais específicos relacionados à possibilidade de avaliação do pedido de regularização por meio das modalidades A, B e C estão dispostos no Anexos II e III desta Instrução Normativa.</p> <p>Art. 9º A Anvisa poderá aplicar o procedimento otimizado de análise para avaliação completa ou parcial do pedido de regularização do medicamento, IFA ou produto biológico.</p> <p>§1º A avaliação completa de que trata o caput se dará quando a documentação regulatória submetida for suficiente para avaliação dos requisitos de qualidade, segurança e eficácia aplicáveis ao medicamento, IFA ou produto biológico.</p> <p>§1º A avaliação parcial de que trata o caput se dará quando a documentação</p>	<p>As ARN consultadas usam diferentes abordagens para definição das modalidades de uso do <i>Reliance</i>. A TGA, por exemplo, considera relevante o tempo transcorrido da regularização inicial do medicamento. Essa abordagem é adotada em função da percepção da TGA de que, quanto mais longo o tempo transcorrido, maior a possibilidade de implementação de mudanças pós-registro. Tal cenário acarretaria a necessidade de dispendir mais tempo e esforços nas análises da documentação regulatória. De forma diferente, a SAHPRA considera que devem ser levadas em consideração as características dos medicamentos, ou seja, de acordo com a percepção de risco, são estabelecidos os níveis de aprofundamento da análise, que pode ser abreviada ou uma verificação da documentação recebida. Já a HSA adota uma abordagem estritamente baseada na confiança nas decisões de outras ARN, consideradas como equivalentes ou não. Dessa forma, a documentação regulatória gerada por autoridades de referência é apenas verificada, enquanto a documentação gerada por qualquer outra ARN não considerada como de</p>

		<p>regulatória submetida for suficiente para avaliação de uma ou mais sessões completas do dossiê de regularização, mas não for suficiente para análise completa do pedido de regularização.</p> <p>Art. 10. O medicamento, IFA ou produto biológico objeto do pedido de regularização pelo procedimento otimizado de análise deve estar regularizado pela AREE escolhido como referência para a submissão do pedido à Anvisa.</p> <p>§1º É responsabilidade da empresa requerente informar imediatamente à ANVISA sobre todas as decisões regulatórias restritivas adotadas pela AREE, incluindo, mas não se limitando a:</p> <p>I - descumprimento das BPF pelas plantas produtivas envolvidas na fabricação do medicamento, IFA, ou produto biológico;</p> <p>II - recolhimento;</p> <p>III - cancelamento de regularização;</p> <p>IV - suspensão de fabricação; ou</p> <p>V - suspensão de comercialização.</p>	<p>referência é submetida a análise abreviada. Está sujeita a avaliação completa apenas o produto novo que não tenha sido aprovado por nenhuma Agência Reguladora de Medicamentos (ARN).</p> <p>Considerando a diversidade de abordagem, a proposta incorporada na minuta considera, essencialmente, a abordagem da TGA, mas prevendo adicionalmente uma estratégia de simplificação das avaliações de medicamentos, IFAs e produtos biológicos considerados de menor risco. Para a efetiva implementação da modalidade C, é necessário estabelecer quais critérios serão utilizados para definição de risco, o que, necessariamente, demandará construção de uma matriz e de sua divulgação a todos os interessados. Essa discussão deve acontecer em paralelo com a consulta pública.</p> <p>Como forma de monitoramento, foi atribuída à empresa peticionante a responsabilidade de informar imediatamente a Anvisa sobre todas as decisões regulatórias tomadas pela AREE, sejam elas antes, durante e, se aprovado, depois da conclusão da análise do pleito. Cabe destacar que este dispositivo não impedirá a Anvisa de adotar medidas sanitárias, de ofício, quando tiver ciência de tais fatos.</p>
<p>CAPÍTULO IV DOS PROCEDIMENTOS PARA SUBMISSÃO DE PEDIDOS DE REGULARIZAÇÃO E DE PÓS- REGULARIZAÇÃO PELA VIA DO PROCEDIMENTO OTIMIZADO DE ANÁLISE</p>	<p>Seção I Da submissão de pedidos de regularização pela via do procedimento otimizado de análise</p>	<p>Art. 11. A solicitação de regularização de medicamento, IFA e produto biológico pelo procedimento otimizado de análise deve ser instruída com todos os documentos e informações estabelecidos pelo regulamento específico vigente para sua respectiva categoria regulatória.</p> <p>Art. 12. Os pedidos de regularização submetidos à Anvisa pelo procedimento otimizado de análise nas modalidades A e B devem ser instruídos, de forma complementar ao previsto no Art. 11, com:</p>	<p>O Art. 11 prevê a necessidade de apresentação de todos os documentos e informações estabelecidas pelo regulamento específico vigente para sua respectiva categoria regulatória. Ou seja, devem ser apresentados todos os documentos, inclusive os que são específicos para o contexto nacional. Logo, não há necessidade de listar tais documentos nos próximos artigos. No entanto,</p>

I - checklist preenchido disponível no Anexo II dessa Instrução Normativa, quando se tratar de medicamentos ou produtos biológicos;

II - checklist preenchido disponível no Anexo III dessa Instrução Normativa, quando se tratar de IFA;

III - documentação regulatória completa emitida pela AREE ao qual foi submetido e aprovado o pedido de regularização, sendo que não deve haver informações tarjadas que prejudiquem a avaliação da Anvisa;

IV - comprovante de regularização concedida pela AREE, vigente no momento do petiçãoamento; e

V - lista contendo a identificação de todos os documentos submetidos, diferenciando aqueles que foram previamente avaliados pela AREE daqueles que foram produzidos para o contexto brasileiro.

VI - relatório contendo a avaliação da documentação regulatória apresentada à Anvisa e, adicionalmente, a demonstração de que o medicamento, IFA ou o produto biológico e suas substâncias ativas, objeto do pedido de regularização, possui características essenciais idênticas às aprovadas pela AREE.

§1º. A empresa petionante deve identificar os trechos do relatório de que trata o inciso VI do **caput** que contenham informações de acesso restrito previstas na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011.

§2º. O pedido de regularização enquadrado na modalidade A ou B será submetido à análise abreviada.

Art. 13. O pedido de regularização submetido à Anvisa pelo procedimento otimizado de análise na modalidade C deve ser instruído, de forma complementar ao previsto no Art. 11, com:

I - formulário preenchido disponível no Anexo II dessa Instrução Normativa, quando se tratar de medicamentos;

II - cópia preenchida do checklist disponível no Anexo III dessa Instrução Normativa, quando se tratar de IFA;

III - comprovante de regularização concedida pela AREE, vigente no momento do petiçãoamento;

IV – lista contendo o título de todos os documentos submetidos, diferenciando-

recomenda-se que seja prevista a necessidade de uma lista em que o interessado informe, no momento do petiçãoamento do pedido, quais documentos foram objeto de análises pela AREE e quais foram produzidos para o contexto brasileiro. Essa lista facilita a triagem pela Anvisa e a quantificação da demanda de trabalho decorrente do petiçãoamento.

A minuta propõe três diferentes modalidades que podem ser usadas no procedimento otimizado de análise. Dessa forma, sugere-se as modalidades A, B e C. As modalidades A e B são definidas em função do tempo transcorrido desde a regularização do medicamento, IFA ou produto biológico e de eventuais diferenças entre o produto avaliado pela ARRE e o produto submetido para registro no Brasil. No que se refere ao tempo, o marco temporal proposto é igual ao adotado pelo TGA (1 ano). Conforme entendimento dessa ARN, quanto maior o tempo transcorrido, maior é a possibilidade de terem sido promovidas mudanças. Portanto, esse critério é relevante para a definição do tempo e esforço necessários para conclusão das análises. No que se refere às modificações realizadas desde o registro e ainda não avaliadas pela AREE, os *checklists* disponíveis nos Anexo II e III trazem as situações nas quais foi considerado que o aproveitamento da análise ainda poderia ser adequado, tomando-se como referência, o modelo proposto pelo TGA com ajustes para se adequarem ao contexto e regulação nacional. Embora a normativa preveja modelos genéricos de análise e prazo

se aqueles que foram previamente avaliados pela AREE daqueles que foram produzidos para o contexto brasileiro; e Parágrafo único. O pedido de registro enquadrado na modalidade C será submetido à análise verificada.

Art. 14. A empresa peticionante deve formalizar à AREE pertinente, pedido de autorização para submissão à Anvisa da documentação regulatória que esteja em sua posse.

§1º A documentação regulatória requerida nesta Instrução Normativa pode ser enviada à Anvisa, na sua totalidade ou de forma parcial, diretamente pela AREE quando o seu acesso não for permitido às empresas.

§2º As tratativas previstas no **caput** e em seu §1º são de responsabilidade exclusiva da empresa peticionante.

§3º Na ausência de envio da documentação regulatória de que trata o §1º do **caput**, o pedido de regularização será submetido, em parte ou em sua totalidade, à via ordinária de análise.

de análise equivalentes para as duas modalidades, é esperado que a avaliação realizada para os produtos enquadrados na modalidade A seja mais simples (e, portanto, menos demorada) que a avaliação a ser realizada para produtos enquadrados na modalidade B. Esses aspectos específicos serão contemplados nos procedimentos de trabalho das áreas técnicas.

A modalidade C, por sua vez, prevê a possibilidade de adoção da análise verificada e considerando documentação abreviada e os dados apresentados nos checklists (anexos II e III), por se tratar de produtos de menor risco. Apesar da simplificação do processo de regularização, ainda permanecem aplicáveis alguns dos dispositivos do Art. 6º, que versa sobre a

necessidade de a documentação conter dados e informações que assegurem que o medicamento, o IFA possua características essenciais idênticas aprovado pela AREE. Na modalidade C está prevista a necessidade de definir os produtos de menor risco (matriz de risco), além de inspeções prévias, conduzidas pela Anvisa, nas instalações das plantas fabris para avaliação dos controles implementados para assegurar qualidade.

Os documentos requeridos para submissão dos pedidos deve ser completa e abranger todos os requisitos previstos nas normas específicas. O objetivo deste dispositivo é permitir que o responsável pela análise possa conferir informações, quando necessário, ou que seja aplicado o disposto no Art. 25. Como documentação complementar, é prevista a submissão de documentação regulatória completa gerada

			<p>pela AREE, quando se tratar das modalidades A e B. Na modalidade C, a documentação regulatória é reduzida.</p> <p>Dentre os requisitos previstos por ARN pesquisada, há a previsão de solicitação de aprovação do uso da documentação regulatória à ARN de referência. Essa abordagem busca evitar uso indevido de informações extraviadas ou de propriedade de terceiros.</p>
<p>CAPÍTULO IV DOS PROCEDIMENTOS PARA SUBMISSÃO DE PEDIDOS DE REGISTRO E DE PÓS- REGISTRO PELA VIA DO PROCEDIMENTO OTIMIZADO DE ANÁLISE</p>	<p>Seção II Da submissão de pedidos de pós- regularização pela via do procedimento otimizado de análise</p>	<p>Art. 15. Deve ser submetida à avaliação da Anvisa, pelo procedimento otimizado de análise, a mudança pós-regularização que tenha sido aprovada pela AREE referenciada no pedido de regularização inicial.</p> <p>§1º Estão excluídas do disposto no caput as petições que não estejam relacionadas as condições regularizadas no Brasil.</p> <p>§2º Será submetida à via ordinária de análise, a mudança pós-regularização que impacte em estudos e informações apresentadas no pedido de regularização inicial como forma de atender a requisitos específicos do Brasil.</p> <p>Art. 16. Não é permitida mudança pós-regularização que não tenha sido aprovada previamente pela AREE usada como referência no pedido inicial de regularização.</p> <p>§1º Estão incluídas no caput as mudanças protocoladas em Histórico de Mudança do Produto (HMP) ou de implementação imediata.</p> <p>§2º Estão excluídas do disposto no caput as petições administrativas ou que estejam relacionadas ao cumprimento de regulamento nacional específico.</p> <p>§3º As mudanças pós-regularização não aprovadas por AREE não devem ser submetidas à Anvisa.</p> <p>Art. 17. As petições de que trata o Art. 15 devem ser instruídas com os documentos dispostos a seguir.</p> <p>I – comprovação de que a mudança solicitada é a mesma submetida e aprovada pela AREE.</p> <p>II – resumo das exigências emitidas pela AREE e as respectivas respostas dadas;</p>	<p>Considerando o ciclo de vida de um medicamento, IFA ou produto biológico, é necessário que as regras para mudanças pós-regularização junto à Anvisa estejam previstas e sejam claras.</p> <p>Nesse contexto, conforme orientações das Boas Práticas de Reliance, não devem ser permitidas mudanças que não tenham sido submetidas e aprovadas pela AREE. Excetua-se dessa regra as mudanças realizadas em função de regras específicas do para o mercado brasileiro que não serão submetidas a AREE de referência.</p> <p>De forma a reduzir a complexidade dos procedimentos e para manutenção do alinhamento das aprovações, está prevista a possibilidade de aprovação de mudanças, para o mercado nacional, apenas daquelas previamente aprovadas pela AREE de referência. Essa abordagem evita que, em determinado momento, as características dos produtos sejam significativamente alteradas e passe a haver distinções significativas entre o produto regularizado pela AREE e o que está em comercialização no território nacional.</p> <p>De forma equivalente ao proposto para a etapa do registro, está prevista a necessidade de apresentação</p>

III – compromissos que tenham sido assumidos com a AREE; e

IV – documento que comprove que a mudança pós-regularização foi aprovada pela AREE;

§ 1º As petições de que trata o **caput** devem ser instruídas, adicionalmente, com as informações e documentos requeridos na via ordinária de análise de petições pós-regularização.

§ 2º A petição protocolada conforme descrito no **caput** será submetida à análise abreviada.

§ 3º As mudanças pós-registro de medicamento previamente regularizadas por procedimento otimizado de análise, que sejam relacionadas à qualidade, são consideradas de implementação imediata se cumprirem o disposto nesta Instrução Normativa e se não necessitarem de realização de novo estudo clínico ou de biodisponibilidade relativa.

§ 4º As mudanças pós-registro de produtos biológicos previamente regularizados por procedimento otimizado de análise, que sejam classificadas como "menores" nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 413, de 20 de agosto de 2020 e da Instrução Normativa - IN nº 65, de 20 de agosto de 2020, mantém seus status de implementação imediata, desde que não estejam associadas a outras alterações pós-registro que requeiram aprovação prévia da Anvisa, hipótese em que as alterações menores somente poderão ser implementadas depois da aprovação pelo procedimento otimizado de análise.

§ 5º A mudança de CADIFA previamente regularizada por procedimento otimizado de análise que seja classificada como "menor", nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 359, de 1º de abril de 2020, será de implementação imediata, desde que não esteja associada ou seja decorrente de outra mudança classificada como "maior", hipótese em que deverá aguardar manifestação da ANVISA pelo procedimento otimizado de análise para a implementação.

§ 6º As mudanças de que trata os §§ 3º, 4º e 5º devem ser registradas no Histórico de Mudanças do Produto (HMP) ou devem ser protocoladas individualmente, conforme disposto nos regulamentos sanitários específicos vigentes.

dos documentos e informações estabelecidas pelo regulamento específico de pós-registro vigente para a respectiva categoria regulatória do medicamento, IFA ou produto biológico. Para que não haja divergências de requisitos, está previsto também que as mudanças pós-registro de implementação imediata podem ser incorporadas sem manifestação prévia da Anvisa, desde que possuam as mesmas condições aprovadas pela AREE usada como referência. Cabe esclarecer que somente será permitida mudança pós-registro que não tenha sido avaliada pela AREE quando se tratar de mudança que impacte exclusivamente em estudos e informações apresentadas no pedido de registro inicial para atender a regulamentação específica do Brasil.

		<p>Art. 18. O peticionamento das mudanças pós-regularização deve ocorrer em até 6 (seis) meses após a aprovação pela AREE. Parágrafo único. No caso em que a petição individual pós-regularização for protocolada fora do prazo descrito no caput, fica suspensa a possibilidade de implementação imediata prevista nos §§ 3º, 4º e 5º do Art. 17 e os prazos de análise por procedimento otimizado de análise previstos no Art. 20.</p>	
<p>CAPÍTULO IV DOS PROCEDIMENTOS PARA SUBMISSÃO DE PEDIDOS DE REGISTRO E DE PÓS REGISTRO PELA VIA DO PROCEDIMENTO OTIMIZADO DE ANÁLISE</p>	<p>Seção III Dos prazos para análise</p>	<p>Art. 19. As informações prestadas no checklist disponível no anexo II ou III desta Instrução Normativa serão avaliadas para aferir a elegibilidade do pedido de <u>regularização</u> para o procedimento otimizado de análise. Parágrafo único. Uma vez considerada elegível, a avaliação do pedido de registro de medicamento e produto biológico será concluída em até 150 dias contados a partir da data do protocolo do pedido de regularização.</p> <p>Art. 20. A avaliação das petições de pós-regularização, independente da modalidade empregada para registro, será concluída em até 90 dias. Parágrafo único. O disposto no caput não se aplica as mudanças pós regularização de implementação imediata.</p> <p>Art. 21. Findados os prazos dispostos nos artigos 19 e 20, sem manifestação inicial da Agência, a documentação regulatória e demais documentos submetidos no pedido de regularização serão submetidos à análise verificada. Parágrafo único. A manifestação da Agência quanto à análise verificada prevista no caput se dará em até 60 dias.</p> <p>Art. 22. A Anvisa poderá emitir exigência técnica contendo pedidos de esclarecimentos acerca dos documentos e informações fornecidos pela empresa peticionante.</p>	<p>Segundo a Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016, § 10 do Art. 12, a Anvisa deve definir, por ato próprio, os mecanismos para dar publicidade aos processos de registro, de mudanças pós-registro ou regularização e de renovação de registro, sendo obrigatória a apresentação do “prazo previsto para a decisão final sobre o processo”. A adoção, pela TGA, das modalidades A e B (COR-A e COR-B) guardam relação direta com os prazos necessários para conclusão das análises dos pedidos de regularização. Dessa forma, abordagem semelhante adotada pela Anvisa somente é justificada se prazos forem também previstos. Nesse sentido, esta seção traz prazos equivalente aos praticados pela TGA. No entanto, estabelecer prazos distintos dificultam os controles das filas e o benefício do enquadramento nas modalidades B ou C, que estão ligadas diretamente ao volume da documentação regulatória recebida, terá impacto no tempo gasto para conclusão da análise técnica. Cabe destacar que os prazos podem não ser aplicáveis, caso o pedido se enquadre em outros normativos que determinem análises em tempo menor (ex. RDCs 204 e 205, ambas de 2017, que tratam de priorizações). As ARN consultadas geralmente suspendem seus prazos quando emitem</p>

			exigências. Dessa forma, é também razoável que dispositivo semelhante esteja previsto.
CAPÍTULO IV DISPOSIÇÕES FINAIS		<p>Art. 23. O peticionamento de regularização submetido à Anvisa pela via ordinária de análise pode, desde que elegível nos termos desta Instrução Normativa, ser reenquadrado no procedimento otimizado de análise.</p> <p>§ 1º A alteração do procedimento de análise do peticionamento de que trata o caput pode ser protocolada, pela empresa peticionante, como aditamento específico ao processo, desde que antes do início da análise do pleito.</p> <p>§ 2º As unidades técnicas da Anvisa responsáveis pelas análises, mediante acesso a documentos e relatórios emitidos pela AREE, podem optar pelo emprego do procedimento otimizado de análise, registrando no respectivo processo a adoção dessa abordagem.</p> <p>§ 3º O Art. 15 não se aplica às petições ou processos analisados nos termos do § 2º do caput.</p> <p>Art. 24. O uso do procedimento otimizado de análise estabelecido nesta Instrução Normativa não impede que a Anvisa proceda à reavaliação, a qualquer momento, dos peticionamentos pela via ordinária de análise.</p> <p>Art. 25. A decisão sobre os pedidos de regularização submetidos pelo procedimento otimizado de análise é de competência exclusiva da Anvisa e não está vinculada às decisões e às condições aprovadas pela AREE.</p> <p>Art. 26. O descumprimento das disposições contidas nesta Instrução Normativa constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativas e penal cabíveis.</p> <p>Art. 27. Esta Instrução Normativa entra em vigor 30 (trinta) dias a partir da data de sua publicação.</p>	<p>De forma a dar mais abrangência para o procedimento otimizado de análise, sugere-se que seja facultado aos interessados aditarem os processos iniciais, independentemente de terem sido peticionados antes ou depois da vigência de uma eventual regulamentação, uma solicitação de aplicação do procedimento de <i>Reliance</i>. No aditamento deverão ser acrescentadas todas as informações e documentos previstos para análise otimizada para que a solicitação seja avaliada. De forma equivalente, foi prevista a possibilidade de a Anvisa, de ofício e desde que tenha acesso a documentação regulatória de uma AREE, proceder ao reenquadramento do pedido no procedimento otimizado de análise. Nesse contexto, não será aplicada a regra Todas as ARN pesquisadas mantêm suas autonomias para decidirem sobre a aprovação da comercialização dos produtos quando adotam o <i>Reliance</i>. Cabe ressaltar que foram encontrados exemplos de ARNs que já têm previsão normativa de incorporação da ferramenta do reconhecimento (ex. SAHPRA).</p>
Anexos		<p>ANEXO I - Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREE) designada pela Anvisa.</p> <p>ANEXO II - Checklist de avaliação da elegibilidade de petições de registro de</p>	Os anexos II e III são complementares aos requisitos previstos na IN e estão disponíveis neste documento após a seção de referências. Foram usados

	medicamentos e produtos biológicos pelo procedimento otimizado de análise. Anexo III – Checklist de avaliação da elegibilidade de petições de solicitação de CADIFA pelo procedimento otimizado de análise.	documentos da TGA como referências para construção dos três anexos.
--	---	---

3. CONCLUSÃO

O *Reliance* representa uma maneira mais inteligente e eficiente de regular medicamentos e produtos biológicos. A OMS, por exemplo, recomenda que os países formulem e implementem estratégias para fortalecer seus sistemas regulatórios consistentes com Boas Práticas de *Reliance*, incluindo a busca pela cooperação, pela convergência e pela confiança regulatória.

O aumento da aceitação e da aplicação do *Reliance* pelas ARN tem alavancado as discussões sobre as Boas Práticas de *Reliance*, o que tem aberto caminho para a criação de redes colaborativas e novos sistemas regulatórios. Durante a pandemia de COVID-19, por exemplo, a adoção dessa abordagem ofereceu ferramentas essenciais para acelerar a aprovação de novos medicamentos, vacinas e outros produtos muito necessários.

A aplicação do *Reliance* não deve ser vista como um risco de redução de recursos dentro das autoridades reguladoras, mas sim como um meio para garantir que os reguladores evitem duplicidades desnecessárias e concentrem seus próprios recursos limitados em atividades-chave que agregam mais valor às populações às quais eles servem. A decisão ativa de “regular por meio do *Reliance*” é um atributo positivo, que aproveita ao máximo os recursos limitados disponíveis e que permite manter alto grau de rigor regulatório para que os melhores resultados para os pacientes sejam alcançados (DOERR et al., 2020).

No entanto, há ainda grandes desafios para que o *Reliance* seja transformado de iniciativas pontuais ou de pilotos para se tornar uma atividade rotineira na ARN. Em especial, é necessário garantir a equivalência entre as análises das autoridades e assegurar que o produto submetido para avaliação por meio do *Reliance* seja o mesmo aprovado pela ARN de referência, assim como monitorar e gerir o ciclo de vida dos produtos, particularmente as mudanças pós-registro.

Nesse sentido, a Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) desenvolveu uma declaração conjunta sobre a criação de um Sistema de Gestão do Conhecimento da Qualidade Farmacêutica – PQKMS (ICMRA, 2022). O objetivo do PQKMS é que as ARNs ganhem eficiência desenvolvendo procedimentos, diretrizes, requisitos e infraestrutura interoperável comuns que facilitem o compartilhamento de informações. Essa iniciativa pode ser fundamental para acelerar o acesso a decisões de outros reguladores, facilitando a incorporação das práticas do *Reliance*. Em última análise, a iniciativa pode levar a uma disponibilidade mais oportuna de medicamentos para os pacientes, reduzindo os prazos de aprovação e permitindo a adoção tempestiva de medidas pós-mercado.

Espera-se que o uso de procedimentos de *Reliance* economize recursos e tempo em comparação com os percursos padrão de regularização, garantindo ao mesmo tempo que os padrões de supervisão regulatória sejam mantidos (OMS, 2021). No entanto, para que os resultados obtidos com esse instrumento sejam otimizados, deve-se buscar maior convergência dos regulamentos brasileiros com os guias e documentos internacionais. Regras específicas, como por exemplo a obrigatoriedade de estudos de equivalência farmacêutica, de perfil de dissolução e de bioequivalência por centros habilitados pela ANVISA, impedem a aplicação mais abrangente do *Reliance* e reduz seus benefícios. Portanto, de forma paralela à implementação do *Reliance*, faz-se necessária uma avaliação pormenorizada dos requisitos para registro e mudanças pós-registro no Brasil em busca de convergência internacional. Ou seja, deve-se buscar manter apenas os requisitos específicos que sejam considerados

imprescindíveis para garantir a eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos e produtos biológicos comercializados no Brasil.

Deve-se, também, aperfeiçoar as regras para organização dos critérios para o início de análises dos pedidos de regularização de medicamentos, IFAs e produtos biológicos. Atualmente, as múltiplas regras de priorização de análises vigentes se misturam com a imposição de estimativas de prazos para conclusão das análises, o que reduz a clareza e dificulta a transparência dada aos critérios adotados para início das análises dos pedidos de regularização de produtos. Como ideal, deve-se buscar a organização dos pedidos em uma única fila para cada categoria de produto, que seja dinâmica e contenha dados sobre as características específicas dos produtos.

Por fim, cabe destacar que a capacidade de um marco regulatório em cumprir seus objetivos depende da qualidade de seu desenvolvimento e, posteriormente, da sua implementação. Portanto, é prudente e necessário que a proposta de regulamentação do *Reliance* seja discutida com os atores envolvidos, de forma a coletar mais subsídios para a tomada de decisão e aperfeiçoar os requisitos inicialmente aventados, de forma que a norma, caso venha a ser aprovada, possa ser implementada de forma que os benefícios esperados sejam obtidos.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **OMS lança guias sobre Boas Práticas Regulatórias e de Reliance — Português (Brasil)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/oms-lanca-guias-sobre-boas-praticas-regulatorias-e-de-reliance>>. Acesso em: 9 jun. 2022.

ANVISA. **Lista de projetos regulatórios da agenda regulatória 2021-2023**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria/agenda-2021-2023/arquivos/atualizacao_2022/portal_atualiza_lista_final_ar_2021-2023.pdf>. Acesso em: 23 jul. 2022.

COYNE, P. E. The World Health Organization Prequalification Programme-playing an essential role in assuring quality medical products. **International health**, v. 11, n. 2, p. 79–80, 1 mar. 2019.

DOERR, P. et al. **Reliance: a smarter way of regulating medical products - The IPRP survey**. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2021.1865798>>. Acesso em: 8 jun. 2022.

EMA. **Authorisation of medicines | European Medicines Agency**. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>>. Acesso em: 27 jun. 2022.

FDA. **Project Orbis | FDA**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis>>. Acesso em: 24 jul. 2022.

GOÑI, M. C. Accelerating regulatory approvals through the World Health Organization collaborative registration procedures. **Pharmaceuticals Policy and Law**, v. 18, n. 1–4, p. 109–120, 1 jan. 2016.

HSA. **Health Science Authority | Application Dossier**. Disponível em: <<https://www.hsa.gov.sg/therapeutic-products/register/overview/application-dossier>>. Acesso em: 20 jun. 2022.

HSA. **Health Science Authority | Guidance documents for therapeutic products**. Disponível em: <<https://www.hsa.gov.sg/therapeutic-products/guidance-documents#toggle=togglepanel-product-registration-and-post-approval-variation>>. Acesso em: 20 jun. 2022a.

HSA. **Health Science Authority | Application Screening and Evaluation stages**. Disponível em: <<https://www.hsa.gov.sg/therapeutic-products/register/overview/screening-evaluation>>. Acesso em: 20 jun. 2022b.

HSA. **Health Science Authority | Evaluation Routes**. Disponível em: <<https://www.hsa.gov.sg/therapeutic-products/register/overview/evaluation-routes>>. Acesso em: 20 jun. 2022c.

HSA. **Guidance on therapeutic product registration in Singapore**. . Acesso em: 21 jul. 2022.

ICMRA. **Pharmaceutical Quality Knowledge Management System (PQKMS) | International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)**. Disponível em: <<https://www.icmra.info/drupal/en/strategicinitatives/pqkms>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

IPRP. **Reliance – Analysis of responses to WHO questionnaire – an update**. . Acesso em: 9 jun. 2022.

OMS. **50th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - TRS, No. 996. Annex 8**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_996>. Acesso em: 26 jul. 2022.

OMS. **WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-fifth report**. Genebra: World Health Organization, 2021.

OMS. **List of Stringent Regulatory Authorities**. Disponível em: <<https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

OPAS. **Regulatory reliance principles: concept note and recommendations**. Ninth Conference of the Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization (PANDRH), San Salvador, 24 to 26 October, 2018. **Anais...2019**. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51549/PAHOHSS19003_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 8 jun. 2022

P, C.; AJ, W. **Regulating Medicines in a Globalized World: The Need for Increased Reliance Among Regulators**. **Regulating Medicines in a Globalized World**, 25 mar. 2019.

SAPHRA. **South African Health Products Regulatory Authority: Reliance Guideline**. Disponível em: <https://www.sahpra.org.za/wp-content/uploads/2021/11/Reliance-Guideline_v2_23-Oct-2021.pdf>. Acesso em: 8 jun. 2022.

TGA. **Comparable overseas regulators (CORs): Timeframes and milestones | Therapeutic Goods Administration (TGA)**. Disponível em: <<https://www.tga.gov.au/comparable-overseas-regulators-cors-timeframes-and-milestones>>. Acesso em: 9 jun. 2022.

USRT. **USTR Announces New Declaration on Good Regulatory Practices | United States Trade Representative**. Disponível em: <<https://ustr.gov/about-us/policy-offices/press-office/press-releases/2022/june/ustr-announces-new-declaration-good-regulatory-practices>>. Acesso em: 9 jun. 2022.

VAZ, A. et al. WHO collaborative registration procedure using stringent regulatory authorities' medicine evaluation: reliance in action? <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2037419>, v. 15, n. 1, p. 11–17, 2022.

ZAZIBONA. **TMDA | The ZAZIBONA Collaborative Medicines Registration Procedure**. Disponível em: <<https://www.tmda.go.tz/pages/the-zazibona-collaborative-medicines-registration-procedure>>. Acesso em: 14 jun. 2022.

ANEXOS

ANEXO I - Autoridades Regulatórias Estrangeiras Equivalentes (AREE) designadas pela Anvisa.

I - Agência Europeia de Medicamentos – European Medicines Agency - EMA (processos de análises centralizado), aplicável para medicamentos e produtos biológicos;

II - Agência Canadense de Saúde - Health Canada, aplicável para medicamentos e produtos biológicos;

III - Organização Mundial da Saúde – OMS, aplicável para IFA e medicamentos;

IV - Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – EDQM, aplicável para IFA;

V - Agência Suíça de Produtos Terapêuticos- Swissmedic, aplicável para medicamentos;

VI - Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde - Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA, Reino Unido: aplicável para medicamentos e produtos biológicos;

VII - Agência Reguladora dos Estados Unidos - US Food and Drug Administration – FDA: aplicável para medicamentos e produtos biológicos.

ANEXO II - Checklist de avaliação da elegibilidade de petições de registro de medicamentos e de produtos biológicos e suas substâncias ativas pelo procedimento otimizado de análise.

INFORMAÇÕES GERAIS	
Número do processo de registro	
Número(s) do(s) expediente(s) que se pleiteia a aplicação do procedimento otimizado temporário de análise	
Assunto(s) da(s) petição(ões)	
Nome do produto	
Insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) (IFA), quando se tratar de medicamentos sintéticos ou semi-sintéticos	
Informar a(s) autoridade(s) Reguladora(s) que aprovou(ram) o pedido de regularização que está sendo submetido	

CRITÉRIO	CHECKLIST
Informações administrativas (Aplicável a todos os processos)	
Geral	
A documentação regulatória submetida é de uma autoridade reguladora estrangeira equivalente (AREE) designada pela Anvisa?	<input type="checkbox"/> Sim. Informar o nome da AREE escolhido como de referência e a data da aprovação: Nome da AREE: _____ Data de aprovação: _____ <input type="checkbox"/> Não. O pedido não elegível para o procedimento otimizado de análise.
Há informações complementares juntadas ao pedido que tenham sido emitidos por outra AREE?	<input type="checkbox"/> Não. Item informativo <input type="checkbox"/> Sim. Informar o nome da AREE escolhido como de referência e a data da aprovação: Nome da AREE: _____ Data de aprovação: _____
O solicitante de registro/regularização pertence ao mesmo grupo empresarial do detentor do registro/regularização aprovado pela AREE?	<input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Necessário anexar uma carta de autorização do detentor do registro/regularização confirmando que o requerente está agindo de acordo com os direitos derivados do titular do registro/regularização e que o titular concorda com a aplicação do procedimento no Brasil.
O dossiê cumpre os seguintes critérios gerais de candidatura listado abaixo? 1 – A documentação regulatória emitida pela AREE refere-se a uma avaliação para aprovação definitiva de comercialização do medicamento ou do produto biológico, ou seja, não foi	<input type="checkbox"/> Sim. Elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não cumpre apenas o item 3. Informar os países e anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não cumpre o item 1 ou 2. O pedido não é elegível para o procedimento otimizado de análise.

<p>aprovado em caráter provisório, ou condicionalmente.</p> <p>2 - A documentação regulatória emitida pela AREE está completa, em português, inglês ou espanhol, e não foi editada ou tarjada.</p> <p>3 - Um pedido de aprovação para comercialização do medicamento ou do produto biológico objeto deste pedido não foi negado, rejeitado, recusado ou retirado em nenhum país.</p>	
<p>O pedido de registro ou autorização para comercialização do medicamento ou produto biológico objeto deste petição foi indeferido ou está sendo comercializado mediante decisão judicial em algum país?</p>	<p><input type="checkbox"/> Não. Elegível para o procedimento otimizado de análise.</p> <p><input type="checkbox"/> Sim. Informar o país e anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise. País: _____</p>
<p>Alinhamento internacional de diretrizes</p>	
<p>A documentação regulatória da AREE cita ou foi elaborada em observação aos guias publicados pelo ICH ou pela OMS?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise</p> <p><input type="checkbox"/> Não. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise. Se elegível, será aplicado o procedimento otimizado de análise na modalidade B*.</p>
<p>A documentação regulatória da AREE cita ou foi elaborado em observação às diretrizes não-clínicas do ICH ou da OMS?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise.</p> <p><input type="checkbox"/> Não. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.</p>
<p>A documentação regulatória da AREE cita ou foi elaborado em observação às diretrizes de eficácia e de segurança do ICH ou da OMS?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise.</p> <p><input type="checkbox"/> Não. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.</p>
<p>O relatório faz referência à diretriz ou guia específico distinto das referências do ICH ou OMS?</p>	<p><input type="checkbox"/> Não. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise.</p> <p><input type="checkbox"/> Sim. Necessário anexar esclarecimentos identificando e justificando as divergências entre as diretrizes ou guias adotados pela AREE e as diretrizes do ICH ou da OMS. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.</p>
<p>Qualidade</p>	
<p>Características do medicamento ou do produto biológico objeto do petição</p>	
<p>O IFA, medicamento ou o produto biológico objeto do petição possui características essenciais idênticas ao aprovado pela AREE e descrito na documentação regulatória da AREE apresentada, em relação aos critérios descritos abaixo?</p> <p>1 - Dosagem;</p> <p>2 - Concentração;</p> <p>3 - Formulação (IFA ou substância ativa e excipientes);</p> <p>4 - Fabricantes (material de partida, intermediários, IFA ou substância ativa,</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise.</p> <p><input type="checkbox"/> Não. O pedido não é elegível para o procedimento otimizado de análise.</p>

<p>produto intermediário, medicamento ou produto biológico e embalagem); 5 - Processo de fabricação (substância ativa, produto intermediário, medicamento ou produto biológico). 6- Bancos celulares e virais, quando aplicável. 7- Caracterização molecular, quando aplicável. 8- Especificações de liberação e de estabilidade da do produto biológico e de suas substâncias ativas.</p>	
<p>O medicamento genérico/similar foi desenvolvido tendo como base o medicamento de referência eleito pela Anvisa?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise na modalidade B*. <input type="checkbox"/> Não aplicável. Não se trata de medicamento genérico.</p>
<p>Locais de fabricação adicionais</p>	
<p>Locais de fabricação adicionais (ou seja, não incluídos no dossiê enviado à AREE) são indicados nesta submissão à Anvisa?</p>	<p><input type="checkbox"/> Não. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.</p>
<p>O local adicional é apenas para a realização de etapas de rotulagem, de embalagem secundária ou liberação de lotes para distribuição?</p>	<p><input type="checkbox"/> Não aplicável. Não há locais de fabricação adicionais. <input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Outras etapas são realizadas nos locais adicionais. Necessário anexar esclarecimentos descrevendo as etapas adicionais. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise. Se elegível, será aplicado o procedimento otimizado de análise na modalidade B, porém os prazos previstos neste regulamento não serão aplicáveis.</p>
<p>Os dados de validação, incluindo as análises de lotes, para os locais adicionais foram fornecidos?</p>	<p><input type="checkbox"/> Não aplicável. Não há locais de fabricação adicionais. <input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. O pedido não é elegível para o procedimento otimizado de análise. Nota: avaliação adicional pode ser necessária.</p>
<p>Boas Práticas de Fabricação (BPF)</p>	
<p>Todos os locais de fabricação indicados possuem Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válida emitida pela Anvisa?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise desde que a(s) inspeção(ões) já tenha(m) sido agendada(s) junto à Anvisa. Comprovação do agendamento deve ser apresentada. <input type="checkbox"/> Não aplicável. O CBPF emitido pela Anvisa não é requerido pela legislação vigente. Necessário anexar documentação emitida pela AREE que comprove a regularidade da planta produtiva quanto às Boas Práticas de Fabricação junto à AREE.</p>
<p>Estabilidade, prazo de validade e embalagem</p>	
<p>Os estudos de estabilidade avaliados pela ARRE para concessão de prazo de validade foram conduzidos de acordo com a zona climática (IVb)?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não, pois o medicamento ou produto biológico objeto do pedido não deve ser armazenado em temperatura ambiente (ex. temperatura controlada). O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise.</p>

	<input type="checkbox"/> Não , mas estão sendo enviados estudos de estabilidade zona IVb. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não . O pedido não é elegível para o procedimento otimizado de análise.
O prazo de validade proposto, o prazo de validade em uso e as condições de armazenamento são idênticos aos aceitos pela AREE?	<input type="checkbox"/> Sim . O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não . Necessário anexar esclarecimentos os ao prazo de validade específico proposto Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise. Se elegível, será aplicado o procedimento otimizado de análise na modalidade B* para o procedimento
Informações sobre a regularização do IFA	<input type="checkbox"/> Não aplicável (marcar essa opção se o produto objeto de análise não possui IFA sintético ou semissintético passível de regularização)
A regularização do IFA será realizada por procedimento otimizado de análise?	<input type="checkbox"/> Sim . O detentor do DIFA deve preencher o Anexo III e submetê-lo no processo de regularização do IFA. <input type="checkbox"/> Não . Incluir no processo de registro de medicamento a cópia da CADIFA (ou protocolar "Notificação de Processo CADIFA") e as informações adicionais.
Segurança e eficácia	
Indicações e instruções de uso	
As indicações terapêuticas propostas são equivalentes às aprovadas pela AREE, incluindo posologia, população alvo, via de administração e condições de uso?	<input type="checkbox"/> Não . O pedido não é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim . Informar o hyperlink para acesso ao relatório público de aprovação da AREE: _____
As indicações propostas são idênticas às indicações propostas ao medicamento de referência ou produto comparador no Brasil?	<input type="checkbox"/> Sim . O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não . Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não aplicável . Não se trata de medicamento genérico ou de biossimilar.
Bulas	
A documentação regulatória da AREE fornece as informações de segurança e eficácia necessárias para a elaboração do texto de bula nacional, considerando os requerimentos da RDC 47/2009?	<input type="checkbox"/> Sim . O pedido é elegível para o procedimento otimizado temporário de análise. <input type="checkbox"/> Não . Esclarecimentos devem ser apresentados.
Estudos Clínicos	<input type="checkbox"/> Não aplicável (marcar essa opção caso não tenham sido realizados estudos clínicos para o produto objeto de análise (ex. genéricos))
O medicamento teve estudo clínico ou parte dele conduzido no Brasil?	<input type="checkbox"/> Não . <input type="checkbox"/> Sim . Informar qual fase do estudo foi realizada
Existem atualizações menores para estudos principais ou estudos de suporte disponíveis que não foram considerados na aprovação da AREE que apoiam a indicação proposta?	<input type="checkbox"/> Não . O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim . Necessário fornecer detalhes como anotações na bula proposta com referências à documentação relevante. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.
Existe alguma informação adicional disponível relevante para relação benefício-risco da indicação aprovada na AREE (por exemplo, Relatório Periódico de Atualização de	<input type="checkbox"/> Não . O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim . Necessário submeter as informações adicionais. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise na

Segurança adicional ou estudo de segurança de longo prazo disponível desde a aprovação)?	modalidade B* e os prazos não se aplicam. Em se tratando de pós registro, não se aplica a via otimizada.
Novos estudos clínicos foram conduzidos ou novas evidências clínicas foram obtidas desde que o medicamento ou produto biológico foi avaliado pela AREE?	<input type="checkbox"/> Não. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim. Não é elegível para o procedimento otimizado de análise.
Há estudos ponte desenhados para adequação do medicamento ou produto biológico para população brasileira?	<input type="checkbox"/> Não. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim. Apenas os aspectos de qualidade são elegíveis para o procedimento otimizado de análise.
Medicamentos Genéricos	<input type="checkbox"/> NA (marcar essa opção se o produto objeto de análise não for um medicamento genérico)
O medicamento de referência utilizado nos estudos de comparabilidade apresentados à AREE foi um medicamento atualmente registrado no Brasil?	<input type="checkbox"/> Não. Item informativo <input type="checkbox"/> Sim. Informar o número de registro no Brasil. Número de registro: _____
O dossiê submetido à AREE continha dados de bioequivalência e biodisponibilidade (biofarmacêuticos)?	<input type="checkbox"/> Sim. Item informativo <input type="checkbox"/> Não. Necessário anexar esclarecimentos para a não submissão à AREE de dados biofarmacêuticos.
Um medicamento de referência registrado no Brasil é usado para estudos bioequivalência e biodisponibilidade (biofarmacêuticos)?	<input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Não é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não aplicável. O produto é passível de biosenção conforme regulação nacional vigente. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não aplicável O medicamento de referência considerado pela AREE e o medicamento de referência no Brasil são fabricados em um único local para distribuição global. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise. Se elegível, será aplicado o procedimento otimizado de análise na modalidade B*.
Biossimilares	<input type="checkbox"/> Não aplicável (marcar essa opção se o produto objeto de análise não for um biossimilar)
O produto comparador é representativo do produto nacional?	<input type="checkbox"/> Sim. Informar o número de registro no Brasil. Número de registro: _____ <input type="checkbox"/> Não. Não é elegível para o procedimento otimizado de análise.
Plano de Gerenciamento de Risco (PGR)	<input type="checkbox"/> Não aplicável (marcar essa opção Plano de Gerenciamento de Risco (PGR) não for requerido de acordo com a regulamentação brasileira vigente)
Está sendo submetido algum desses documentos: I - PGR aprovado pela AREE; II - PGR global/geral; ou	<input type="checkbox"/> Sim. Listar os nomes dos documentos. <input type="checkbox"/> Não. Não é elegível para o procedimento otimizado de análise.
Está sendo submetido um PGR específico para o Brasil?	<input type="checkbox"/> Não. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.
Está sendo submetido um PGR atual aprovado pela AREE?	<input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.

Existem questões relativas ao gerenciamento de risco específicas ao cenário brasileiro que estão sendo submetidas à Anvisa?	<input type="checkbox"/> Não. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.
O sistema de gerenciamento de risco proposto para o Brasil é equivalente ao aprovado pela AREE?	<input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.
O relatório da AREE abrange avaliação do PGR apresentado (seja a versão atual ou uma versão anterior) e inclui comentários sobre a adequação do Resumo de Preocupações de Segurança?	<input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.
O relatório da AREE abrange avaliação de um PGR, propondo um sistema de gerenciamento de risco equivalente ao proposto para o Brasil (incluindo atividades equivalentes de farmacovigilância e minimização de risco e inclui considerações sobre a adequação de um resumo equivalente de preocupações de segurança)?	<input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Necessário anexar esclarecimentos. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.
Conclusão	
Foi assinalada, em alguma das questões deste checklist, resposta que indica que o pedido não é elegível para o procedimento otimizado de análise?	<input type="checkbox"/> Sim. O processo não é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Responder as próximas questões.
O medicamento ou produto biológico é enquadrado em produto de menor risco, conforme previsto no Inciso III do Art. 8?	<input type="checkbox"/> Sim. A modalidade aplicável ao pedido será C. Não é necessário responder as demais questões dessa seção. <input type="checkbox"/> Não.
O medicamento ou produto biológico foi aprovado há mais de 1 ano pela AREE?	<input type="checkbox"/> Sim. A modalidade aplicável ao pedido será B. Não é necessário responder as demais questões dessa seção. <input type="checkbox"/> Não.
Foi assinalada, em alguma das questões deste checklist, resposta que direciona o peticionamento para o procedimento otimizado de análise na modalidade B?	<input type="checkbox"/> Sim. A modalidade aplicável ao pedido será B. <input type="checkbox"/> Não. A modalidade aplicável ao pedido será A.

Com base no checklist acima, formalizo a submissão de dossiê pelo procedimento otimizado de análise na Modalidade: () A () B () C

Estou ciente que a Anvisa poderá, de acordo com avaliação técnica das informações prestadas, reenquadrar a modalidade do pedido ou adotar a via ordinária de análise.

Declaro que possuo autorização da(s) AREE(s) para submissão à Anvisa de toda a documentação regulatória que compõem o presente protocolo, conforme prevê o Art. 14 desta Instrução normativa.

Ao preencher e assinar este formulário, autorizo a Anvisa, caso necessário, a contatar a AREE e a partilhar informação relativa ao meu peticionamento.

Data: __/__/____

Nome: _____

Assinatura: _____

Anexo III – checklist de avaliação da elegibilidade de petições de CADIFA pelo procedimento otimizado de análise.

INFORMAÇÕES GERAIS	
Número do processo de pedido:	
Número(s) do(s) expediente(s) que se pleiteia a aplicação do procedimento otimizado temporário de análise	
Assunto(s) da(s) petição(ões)	
Nome do IFA	

Critério	Checklist
Geral	
A documentação regulatória submetida foi emitida por AREE?	<input type="checkbox"/> Não. O pedido não é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim. Informe o nome da AREE e a data da sua aprovação pela Anvisa. Nome da AREE: _____ Data de aprovação: _____ Caso aplicável, apresentar carta autorizando o compartilhamento dos documentos regulatórios pela AREE com a Anvisa.
A documentação regulatória de AREE cumpre com os seguintes critérios gerais de candidatura: I - Referem-se a uma avaliação para regularização definitiva do IFA (ou seja, não se trata de aprovação em caráter provisório, ou condicional). II - Estão completos, em português, inglês ou espanhol, e não foram editados ou tarjados.	<input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Pedido não elegível para o procedimento otimizado de análise.
O pedido de regularização do IFA objeto deste peticionamento foi indeferido ou está sendo comercializado mediante decisão judicial em algum país?	<input type="checkbox"/> Não. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim. Informar o país e detalhes a respeito: _____ Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.
Dossiê do Insumo Farmacêutico (DIFA)	
O DIFA está aprovado por AREE?	<input type="checkbox"/> Não. O pedido não elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Sim. Informe o nome da AREE e a data da aprovação pela AREE . Informe também a Versão do DIFA submetido a AREE. Nome da AREE: _____ Data de aprovação: _____ Versão do DIFA submetido a AREE: _____
Está sendo anexada cópia de: I – última versão aprovada do <i>Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia</i> (CEP) válido, emitido pelo EDQM, preenchido pelo seu detentor em nome do solicitante de registro/pós-registro de medicamento; ou	<input type="checkbox"/> Sim. Informar a versão do documento e o seu respectivo emissor. Versão do documento: _____ Emissor: _____ <input type="checkbox"/> Não. O pedido não é elegível para o procedimento otimizado de análise.

<p>II - última versão aprovada da <i>Confirmation of API prequalification</i> (CPQ) válida, emitida pela OMS, preenchida pelo seu detentor em nome do solicitante de registro/pós-registro de medicamento; ou</p> <p>III – Documento equivalente que demonstre a aprovação por AREE listado no anexo I desta Instrução Normativa.</p>	<p><input type="checkbox"/> . O procedimento otimizado de análise do IFA não utilizará tais documentos.</p>
<p>As informações de qualidade do DIFA submetidas à Anvisa (parte 3.2.S) são idênticas às do DIFA atualmente aprovado pela AREE ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim. O pedido é elegível para o procedimento otimizado de análise</p> <p><input type="checkbox"/> Não. Caso assinale esta opção, indique na lista abaixo as seções com informações idênticas, se existirem. Sujeito à avaliação, pela Anvisa, da elegibilidade para o procedimento otimizado de análise. Se elegível, será aplicado o procedimento otimizado de análise na modalidade B*.</p> <p>Informações Gerais (3.2.S.1)</p> <p><input type="checkbox"/> Nomenclatura (3.2.S.1.1)</p> <p><input type="checkbox"/> Estrutura (3.2.S.1.2)</p> <p><input type="checkbox"/> Propriedades Gerais (3.2.S.1.3)</p> <p>Fabricação (3.2.S.2)</p> <p><input type="checkbox"/> Fabricante(s) (3.2.S.2.1)</p> <p><input type="checkbox"/> Descrição do Processo de Fabricação e dos Controles em Processo (3.2.S.2.2)</p> <p><input type="checkbox"/> Controle de Matérias-primas (3.2.S.2.3)</p> <p><input type="checkbox"/> Controle de Etapas Críticas e Intermediários (3.2.S.2.4)</p> <p><input type="checkbox"/> Validação de Processo (3.2.S.2.5)</p> <p><input type="checkbox"/> Desenvolvimento do Processo de Fabricação (3.2.S.2.6)</p> <p><input type="checkbox"/> Caracterização (3.2.S.3)</p> <p>Elucidação da Estrutura e Outras Características (3.2.S.3.1)</p> <p><input type="checkbox"/> Impurezas (3.2.S.3.2)</p> <p>Controle de qualidade do IFA (3.2.S.4)</p> <p><input type="checkbox"/> Especificação (3.2.S.4.1)</p> <p><input type="checkbox"/> Métodos Analíticos (3.2.S.4.2)</p> <p><input type="checkbox"/> Validação de Métodos Analíticos (3.2.S.4.3)</p> <p><input type="checkbox"/> Análise de Lotes (3.2.S.4.4)</p> <p><input type="checkbox"/> Justificativa de Especificação (3.2.S.4.5)</p> <p><input type="checkbox"/> Materiais e Substâncias Químicas de Referência (3.2.S.5)</p> <p><input type="checkbox"/> Embalagem (3.2.S.6)</p> <p>Estabilidade (3.2.S.7)</p> <p><input type="checkbox"/> Sumário de Estabilidade (3.2.S.7.1)</p> <p><input type="checkbox"/> Protocolos e Comprometimentos Pós-Submissão (3.2.S.7.2)</p> <p><input type="checkbox"/> Dados e Relatórios de Estabilidade (3.2.S.7.3)</p> <p>Para as seções que não foram marcadas, apresentar Tabela Comparativa (Anexo 8 do Formulário de Peticionamento), para avaliação de elegibilidade para o procedimento otimizado de análise.</p>

Conclusão	
Foi assinalada, em alguma das questões deste checklist, resposta que indica que o pedido não é elegível para o procedimento otimizado de análise?	<input type="checkbox"/> Sim. O processo não é elegível para o procedimento otimizado de análise. <input type="checkbox"/> Não. Responder a próxima questão.
O IFA é enquadrado em produto de menor risco, conforme previsto no Inciso III do Art. 8º, e a(s) planta(s) produtiva(s) foram inspecionadas pela Anvisa para fins de verificação dos aspectos de qualidade?	<input type="checkbox"/> Sim. A modalidade aplicável ao pedido será C. Não é necessário responder as demais questões dessa seção. <input type="checkbox"/> Não. Responder a próxima questão.
O IFA foi aprovado há mais de 1 ano pela AREE?	<input type="checkbox"/> Sim. A modalidade aplicável ao pedido será B. Não é necessário responder as demais questões dessa seção. <input type="checkbox"/> Não. Responder a próxima questão.
Foi assinalada, em alguma das questões deste checklist, resposta que direciona o peticionamento para o procedimento otimizado de análise na modalidade B?	<input type="checkbox"/> Sim. A modalidade aplicável ao pedido será B. <input type="checkbox"/> Não. A modalidade aplicável ao pedido será A.

Com base no checklist acima, formalizo a submissão de dossiê pelo procedimento otimizado de análise na Modalidade: () A () B () C

Estou ciente que a Anvisa poderá, de acordo com avaliação técnica das informações prestadas, reenquadrar a modalidade do pedido ou adotar a via ordinária de análise.

Declaro que o IFA aprovado na AREE possui o mesmo grau de qualidade do IFA desta solicitação, contemplando:

1. Processo de fabricação (incluindo parâmetros e controles em processo);
2. Locais de fabricação;
3. Especificação das matérias-primas, incluindo aquela dos materiais de partida;
4. Fornecedores e rota de obtenção dos materiais de partida;
5. Especificação e métodos analíticos de intermediários;
6. Especificação e métodos analíticos do IFA;
7. Propriedades de fase sólida do IFA;
8. Embalagem;
9. Dados de estabilidade;
10. Nível de informação (parte aberta) disponível às solicitantes;
11. Quaisquer outros parâmetros que podem ter impacto potencial na qualidade do IFA.

Declaro que o DIFA atende aos guias internacionais de qualidade adotados pela Anvisa, em especial:

- I - ICH Q1A - Estudos de Estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos;
- II - ICH Q1B - Estudos de Estabilidade: Estudos de Fotoestabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos;
- III - ICH Q1D - Agrupamento e Matrização para Estudos de Estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos;
- IV - ICH Q1E - Avaliação de Resultados de Estabilidade;
- V - ICH Q2(R1) - Validação de Procedimentos Analíticos;
- VI - ICH Q3A(R2) - Impurezas em Novos Insumos Farmacêuticos Ativos;

VII - ICH Q3C(R6) - Impurezas: Guia para Solventes Residuais;

VIII - ICH Q3D(R1) - Guia para Impurezas Elementares, nos termos do ANEXO I da RDC 359/2020;

IX - ICH Q6A - Testes e Critérios de Aceitação para Novos Insumos Farmacêuticos e Novos Medicamentos: Substâncias Químicas;

X - ICH Q11 - Desenvolvimento e Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (Entidades Químicas e Entidades Biotecnológicas/Biológicas); e

XI - ICH M7(R1) - Avaliação e Controle de Impurezas Reativas a DNA (Mutagênicas) em Medicamentos para Limitar Risco Carcinogênico Potencial.

Declaro que possuo autorização da(s) AREE(s) para submissão à Anvisa de toda a documentação regulatória que compõem o presente protocolo, conforme prevê o Art. 14 desta Instrução normativa.

Ao preencher e assinar este formulário, autorizo a Anvisa, caso necessário, a contatar a AREE e a partilhar informação relativa ao meu peticionamento.

Data: __/__/____

Nome: _____

Assinatura: _____



Documento assinado eletronicamente por **Nelio Cezar de Aquino, Gerente-Geral de Medicamentos**, em 15/08/2022, às 22:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Hauschildt de Oliveira Mendes, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 16/08/2022, às 08:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Carolina Damas Rocha Zarate Blades, Gerente de Produtos Biológicos**, em 16/08/2022, às 08:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Jucara Ribeiro Franca, Especialista em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 16/08/2022, às 08:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



Documento assinado eletronicamente por **Raphael Sanches Pereira, Gerente de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos**, em 16/08/2022, às 09:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2005608** e o código CRC **6F87A4C9**.