

Atualizações sobre o uso de CADIFA em registro e pós-registro de medicamentos – GQMED

SEMINÁRIO CADIFA 2024

19 de novembro
Brasília/DF

Sumário

- Priorização
- Aprovação Condicional
- Protocolo de Gerenciamento de Mudanças Pós-Registro (PGMP)
- Documentação e Enquadramento – RDC 73/2016
- CBPF do IFA

Priorização

Pergunta – Associações

Seminário
CADIFA 2023

Qual é o procedimento recomendado nos casos em que o medicamento recebe prioridade na análise, mas as avaliações de CADIFA e IFA ainda estão pendentes?

- Aguardar a manifestação final para a petição.
- As avaliações de Cadifa e CBPF são priorizadas da mesma forma.
- Art. 16, § 2º, RDC 753/2022:
“A concessão de registro do medicamento é condicionada ao CBPF de IFA e CADIFA válidos.”
- RDC 73/2016:
“O deferimento da petição é condicionado a CBPF de IFA e CADIFA válidos.”

Aprovação Condicional

Pergunta – Associações

Gostaríamos de um esclarecimento sobre a aprovação condicional de um medicamento quando a aprovação do CADIFA ainda está pendente.

Seminário
CADIFA 2023

P&R
RDC 73/2016



Resposta – P&R RDC 73/2016

3.6.7 A aprovação condicional nos termos das RDC nº 219/2018 se aplica a petições de pós-registro que dependem de CADIFA e/ou emissão de CBPF?

A RDC nº 219/2018, que dispõe sobre as diretrizes para aprovação condicional das petições de alteração pós-registro de medicamentos, estabelece que:

“Art. 4º As petições de alterações pós-registro de medicamentos e produtos biológicos que aguardam avaliação da Anvisa podem ser objeto de aprovação condicional, desde que se enquadrem nos seguintes requisitos:

*I - estejam instruídas com **toda a documentação exigida** nas regulamentações sanitárias;” (grifo nosso)*

A RDC nº 73/2016, para as mudanças do tipo 1.a e 1.f, estabelece claramente que o deferimento da petição é condicionado a CBPF de IFA e CADIFA válidos.

Portanto, entende-se que a aprovação condicional dessas petições antes da emissão do CBPF e da CADIFA contraria o disposto no inciso I do Art. 4º da RDC nº 219/2018.

Resposta – P&R RDC 73/2016

Seminário Cadifa 2023

A CADIFA sobresta as petições que têm a possibilidade de aplicar a aprovação condicional prevista na RDC 219/2018, nos casos em que a CADIFA é uma documentação técnica prevista na lista de documentos de instrução do respectivo código de assunto. Isso significa que, se a CADIFA for um documento exigido para a instrução de uma determinada petição, a sua não apresentação torna a petição precária. Como resultado, impede-se a aplicação dos dispositivos de aprovação condicional, conforme disciplinado no Art. 4º, inciso I, da RDC 219/2018.

Portanto, a emissão de CADIFA é uma premissa para aprovações condicionais e/ou pós-registro nas situações em que este documento é parte da documentação técnica exigida para a instrução da petição. Se a CADIFA não é exigida para a petição específica em questão, ela não atrasará o deferimento ou a aprovação da petição.

PGMP

Pergunta – Associações

Como devemos proceder quando há aprovação do PGMP, mas existe envolvimento do DIFA ou impacto no CADIFA?

- Não é possível a adoção de PGMP para obtenção da CADIFA, mas sim, para as demais mudanças pós-registro previstas na RDC nº 73/2016, desde que a empresa apresente um gerenciamento de risco, concluindo pela possibilidade de redução do grau de risco das mudanças pós-registro, sem impacto no comportamento in vivo, e informando as provas que embasarão a redução de grau de risco da mudança pós-registro, em substituição das provas previstas na RDC nº 73/2016, para cada um dos produtos que seriam objeto do PGMP.
- Caso seja um detentor de CADIFA, o PGMP pode ser discutido nos termos das mudanças pós-registro 1.g ou 1.h da RDC nº 73/2016.

Documentação e Enquadramento – RDC 73/2016

Pergunta – Associações



1. É necessário o protocolo paralelo de alterações de método e especificação do IFA pela RDC 359/2020?

- Mudanças concomitantes previstas na norma e exemplificadas no P&R:
 - protocolo 1.A (inclusão ou substituição de novo DIFA sem CADIFA)
*São permitidas, **concomitantemente**, mudanças relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento, em virtude da alteração proposta*
 - P&R (3.2.6)

Exemplo 4: Para mudanças em DIFA sem CADIFA, se estas mudanças se referirem apenas a testes, métodos e/ou limites de especificação do IFA e for realizada a mesma mudança no controle de qualidade do IFA pelo fabricante do medicamento, deve ser protocolada somente a mudança do tipo 2 correspondente, visto que a mudança no DIFA é considerada concomitante conforme RDC 73/2016.

Pergunta – Associações

2. Em relação ao Exemplo 4 (...) Dúvida: Assim, podemos entender que não é necessário o envio de provas da mudança referente exclusivamente a método ou especificação pelo fabricante do IFA pela RDC 359/20 sendo necessário apenas protocolo e envio de provas para mudança do tipo 2 pela farmacêutica?

- Avaliar o enquadramento da mudança pela RDC 359/2020 e, sendo necessário o protocolo para mudanças do tipo 2 pela RDC 73/2016, as alterações do DIFA devem ser protocoladas de forma concomitante com as do fabricante do medicamento.
- As provas requeridas pela RDC 359/2020 devem ser apresentadas, sendo a petição protocolada de forma concomitante ou não.

Pergunta – Associações

RDC 73/2016

P&R
RDC 73/2016

3. Nas inclusões de novas concentrações em que o fabricante do IFA for o mesmo aprovado no registro das demais concentrações a Anvisa no perguntas e respostas da RDC 73/16 informa que caso não haja mudança relacionada ao IFA, não devem ser enviadas novamente as informações pertinentes ao IFA. Poderia esclarecer se não é necessário enviar a cópia da CADIFA, com a declaração de acesso preenchida pelo detentor do DIFA em nome do solicitante do registro do medicamento em caso do fabricante já possuir CADIFA associada a farmacêutica para as concentrações do portfólio.

- RDC 73/2016: Caso o DIFA seja o mesmo aprovado para a concentração já registrada, fica dispensada a apresentação da documentação descrita na Subseção I da Seção III do Capítulo III da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 753/2022.
- P&R (3.13.1).

Pergunta – Associações

P&R
RDC 359/2020

4. De acordo com o Art. 2º § 1º da RDC 359/20 esta Resolução não se aplica a IFA atípico e a IFA utilizado na formulação de produto farmacêutico notificado ou enquadrado como produto biológico, fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, medicamento específico ou medicamento dinamizado. Quando se trata de registro de medicamento genérico ou similar o qual apresenta IFA atípico, qual documentação a Anvisa espera receber uma vez que não há legislação específica para IFA atípico e a documentação técnica de um IFA atípico não atende a RDC 359/20?

- P&R 359/2020 (1.4):
 - a) Para IFA de medicamento específico, verificar a [Resolução – RDC nº 24/2011](#);
 - b) Para IFA de medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, verificar a [Resolução – RDC nº 26/2014](#); e
 - c) Para IFA de produto biológico, verificar a [Resolução – RDC nº 55/2010](#).

- RDC 73/2016, art. 13, parágrafo único: *Quando algum dos documentos exigidos não for aplicável, a não apresentação do mesmo deve ser acompanhada de justificativa técnica e dados que suportem a sua ausência.*

Pergunta – Associações

5. PATE: (I) previsão de novo modelo adequado ao marco regulatório de DIFA; (II) preenchimento do campo referente à versão do DMF em pós-registros de DIFA com CADIFA

- Não há previsão para disponibilização de novo modelo de PATE.
- Orientamos que seja informado o número da CADIFA e sua versão, no campo referente às informações do DIFA.
- P&R (3.14.1): *O modelo disponibilizado pela Anvisa é uma recomendação e corresponde ao entendimento da Anvisa de quais informações devem estar presentes; o documento também está organizado de modo a facilitar a acelerar a análise pela área técnica.*

RDC 73/2016

Pergunta – Associações

RDC 73/2016

P&R
RDC 73/2016

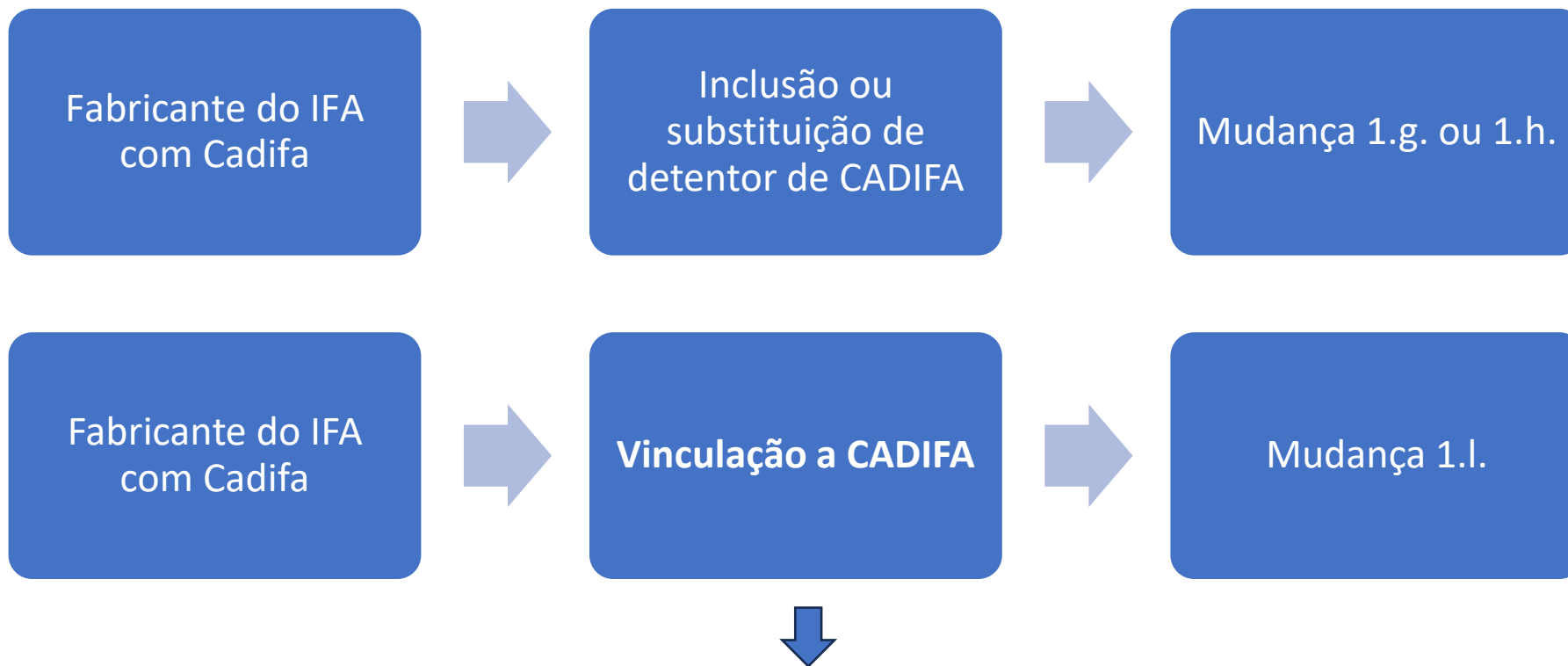
6. Em processos de registro ou pós-registro de medicamento associado à CADIFA em que o fabricante do IFA já protocolou pós-registro de mudança de implementação imediata, o fabricante do medicamento pode realizar a submissão da petição utilizando a CADIFA rev01 enquanto a CADIFA revisada não é emitida?

- Para IFA com CADIFA, quando a mudança do DIFA implicar revisão da CADIFA, o detentor do registro do medicamento deve protocolar a mudança pós-registro do medicamento **somente após a aprovação da mudança do DIFA ou decurso de prazo para implementação**, por meio das modificações “1i”, “1j” e “1k”.
- P&R (3.6.3): (...) *Entretanto, não há um prazo definido para este protocolo, pois ele dependerá da **organização do detentor do registro do medicamento e, principalmente, de um eventual estoque do IFA na condição aprovada de que ele detenha.***

13	CADIFA ou CADIFA revisada, com a declaração de acesso preenchida pelo detentor do DIFA em nome do detentor do registro de medicamento. Caso a mudança do DIFA puder ser implementada por decurso de prazo, dispensa-se a apresentação da CADIFA revisada na petição pós-registro do medicamento.
----	---

Pergunta – Associações

Qualquer mudança posterior, necessariamente se enquadrará nas mudanças do DIFA com CADIFA 1.i. a 1.k.



As condições do IFA aprovado no processo de registro de medicamento são **idênticas** àquelas do IFA para o qual se concedeu CADIFA (fabricante do IFA e intermediários, material de partida, rota de síntese, processo de fabricação, especificações do IFA e de seus intermediários).

Pergunta – Associações

7. Quando fazemos um pós-registro e já temos CADIFA para vincular, mas há outras alterações a serem consideradas em paralelo, é necessário submeter todos os assuntos ou somente o assunto para vinculação ao CADIFA é necessário?

- Não foi possível compreender a que tipo de alterações se refere o questionamento.
- Caso a detentora de registro do medicamento note que a detentora do DIFA já aprovado em seu registro tenha CADIFA, ela pode realizar a migração para o fluxo de CADIFA mediante mudança 1.l., podendo a partir daí realizar as mudanças 1.i em diante do Anexo I e mantendo o acompanhamento do ciclo de vida do IFA centralizado na CADIFA.
- As mudanças que revisarem a CADIFA (art. 58 da RDC 359/2020) também vão requerer protocolo de pós-registro no medicamento, conforme descrito na norma.
- Assim, de forma geral, quando o detentor do DIFA fizer alterações no DIFA com CADIFA, o detentor de registro do medicamento deve avaliar se houve revisão da CADIFA e protocolar as mudanças pós-registro correspondentes, conforme disposto na RDC 73/2016.

Pergunta – Associações

RDC 73/2016

P&R
RDC 73/2016

8. É obrigatória a solicitação de CADIFA para todos os casos de inclusão de novos locais de fabricação de IFA? O mesmo racional se estende para inclusão de locais de fabricação de intermediários e materiais de partida? Caso a CADIFA não precise ser solicitada, a alteração pode ser de fato implementada imediatamente, se atender a todos os critérios e requerimentos da mudança 1.d. da RDC 73/2016?

- RDC 73/2016: As seguintes mudanças requerem novo DIFA e, portanto, devem ser submetidas de acordo com a mudança “a. inclusão ou substituição de novo DIFA sem CADIFA”:
 - Inclusão de processo de fabricação com rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes;
 - Inclusão de local de fabricação de intermediário ou do IFA com rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes.
- P&R (3.6.9)
 - Qualquer mudança relacionada à rota “sem CADIFA”, deve ser protocolada como 1.b., 1.c., 1.d. e 1.e ou deve ser feita a migração para CADIFA por meio da mudança 1.f.

Pergunta – Associações

9. Para produtos com CADIFA, as alterações classificadas unicamente pela RDC n. 359/2020, precisam ser inseridas no HMP do produto acabado?

- As mudanças relacionadas ao DIFA com CADIFA devem ser protocoladas pelo detentor do DIFA, nos termos da RDC 359/2020.
- As mudanças que revisarem a CADIFA (art. 58 da RDC 359/2020) também vão requerer protocolo de pós-registro no medicamento, conforme descrito na norma.
- Assim, de forma geral, quando o detentor do DIFA fizer alterações no DIFA com CADIFA, o detentor de registro do medicamento deve avaliar se houve revisão da CADIFA e protocolar as mudanças pós-registro correspondentes, conforme disposto na RDC 73/2016.
- A mudança ainda pode ser enquadrada como de implementação imediata na RDC 73/2016 se, além de ser “menor por exclusão” nos termos da RDC 359/2020, cumprir com os critérios de enquadramento de implementação imediata na RDC 73/2016.
- As mudanças que não revisarem a CADIFA podem ser informadas no HMP do produto, de forma suplementar.

Pergunta – Associações

RDC 73/2016

10. Nos casos em que a empresa entender que a documentação requerida não é suficiente/não corrobora com o exposto na legislação, deve-se proativamente mudar a categoria da mudança para uma classificação de maior criticidade/risco?

➤ RDC 73/2016:

Art. 5º As mudanças pós-registro são classificadas de acordo com o seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, podendo ser de implementação imediata, com ou sem protocolo individual, ou depender de aprovação prévia da Anvisa.

§ 1º As mudanças classificadas como de implementação imediata por esta norma, cuja empresa identifique potencial impacto significativo na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, deverão ser peticionadas segundo o procedimento ordinário, com assunto pertinente, e aguardarão manifestação da Anvisa para a sua implementação.

Pergunta – Associações

11. Nos casos de alteração menor por exclusão pela RDC n. 359/2020, qual classificação de mudança pela RDC n. 73/2016 a empresa deve protocolar? Caso não haja impacto no produto terminado, é possível justificar a ausência de PATE?

- P&R (3.6.4): Mudanças não explicitamente previstas na RDC 359/2020, são consideradas “menores por exclusão”, tendo em vista o § 3º do art. 57 desta RDC. Nesse caso, a mudança ainda pode ser enquadrada como de implementação imediata na RDC 73/2016 se, além de ser “menor por exclusão” nos termos da RDC 359/2020, cumprir com os critérios de enquadramento de implementação imediata na RDC 73/2016. Ou seja, deve-se cumprir apenas os requisitos da mudança da RDC 73/2016 nesse caso.
- Para DIFA sem CADIFA: O enquadramento deve ser realizado considerando as condições das mudanças “b”, “c”, “d”.
- Para DIFA com CADIFA: O enquadramento deve ser realizado considerando as condições das mudanças “i”, “j”.

Pergunta – Associações

P&R
RDC 73/2016

12. No caso de mudanças relacionadas (“concomitantes”) na RDC n. 359/2020, que se enquadram dentro da mesma classificação da RDC n. 73/2016 (ex: 1.d), é possível protocolar uma mudança única ou deve-se protocolar o mesmo assunto para cada mudança seguindo o conceito de mudança paralela?

- P&R (3.2.6): *Para que uma mudança seja concomitante a outra, ela deve cumprir com ambos os requisitos: ser decorrente da mudança principal; e estar explícita na Resolução a previsão de que esta mudança possa ser concomitante.*
- P&R (3.6.3): *Para o caso de mudanças associadas e decorrentes (art. 61 da RC 359/2020), prevalecerá a mudança de maior risco para o **enquadramento** no item 1 do anexo da RDC 73/2016. Em todos os casos, devem ser preenchidas todas as condições das mudanças para o correto enquadramento.*
- Mudanças múltiplas do tipo 2: É permitido o protocolo concomitante destas mudanças quando forem realizadas de forma simultânea, prevalecendo o enquadramento da mudança de maior risco.

Pergunta – Associações

P&R
RDC 73/2016

13. Considerando que a RDC n. 359/2020 define que algumas informações do DIFA estejam na parte aberta para que o fabricante do medicamento possa avaliar, gostaríamos de entender se existe alguma informação da parte 3.2.S que também será avaliada pela QMED durante a avaliação do Registro do Medicamento?

- A parte aberta deve conter informações suficientes para permitir ao solicitante/detentor do registro do medicamento avaliar a qualidade do IFA e sua adequabilidade para a fabricação do medicamento.
- RDC 753/2022:
 - Art. 10. O solicitante do registro é responsável pela qualidade do IFA utilizado na fabricação do medicamento.
 - Art. 16. (...) § 1º Cabe ao solicitante de registro avaliar a adequabilidade da especificação do IFA à dose máxima diária, via de administração e forma farmacêutica do medicamento objeto do registro.
 - Art. 17. (...) I - sobre o desenvolvimento da formulação: (...) b) informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado;
 - Art. 17. (...) IV - sobre o controle de qualidade das matérias-primas: (...) c) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de referência bibliográfica, realizados pelo fabricante do medicamento.

Pergunta – Associações

P&R
RDC 73/2016

14. Caso a Anvisa, durante análise de petição pós-registro de inclusão de fabricante de IFA, discorde do enquadramento definido pela empresa (a empresa classificou como 1e mas a Anvisa entende que é 1a, ou vice-versa), qual é o procedimento seguido pela Agência?

- *P&R (3.2.9): É fundamental, por parte das empresas, o conhecimento aprofundado dos processos e controles na fabricação de medicamentos. A garantia da qualidade e segurança dos medicamentos começa com a compreensão detalhada do processo de desenvolvimento, da formulação, de cada etapa do processo de produção e da adequabilidade dos controles analíticos necessários. Portanto, a empresa deve avaliar internamente a criticidade da mudança, com base em seu conhecimento.*

Pergunta – Associações

P&R
RDC 73/2016

15. Para as mudanças de DIFA sem CADIFA (HMP), em que os documentos sigilosos devem ser encaminhados mediante código de assunto específico, qual a expectativa da Agência com relação ao expediente a ser vinculado: referente a petição de registro do medicamento ou referente ao último HMP protocolado pela empresa, tendo em vista que a mudança só será encaminhada posteriormente no HMP?

- P&R (3.6.1): *Para as mudanças de DIFA sem CADIFA (HMP), os documentos sigilosos também devem ser encaminhados conforme orientação acima, ou seja, mediante código de assunto “11798 – GG MED – Autorização de aditamento por terceiro”, iniciado pelo detentor do registro. Quando a mudança for protocolada no próximo HMP, deve ser informado o número do expediente do aditamento realizado pelo terceiro.*
 - Petição de autorização de aditamento vinculada à petição de interesse pela empresa detentora do registro no Solicita, utilizando o assunto de petição “11798 – GG MED – Autorização de aditamento por terceiro”.
 - Token e link para acesso que devem ser fornecidos à empresa fabricante do IFA.
 - Ao final do envio pela empresa terceira, será criado o protocolo "70667 - Aditamento por terceiro".

Pergunta – Associações

P&R
RDC 73/2016

16. Esclarecimentos sobre o enquadramento da mudança de local de controle de qualidade do IFA solicitada pelo fabricante do medicamento.

➤ P&R (3.9.7) será atualizado para abarcar o seguinte entendimento:

3.9.7 A mudança 5.h. (local de controle de qualidade) se aplica somente ao medicamento, ou também ao IFA e aos excipientes?

*No caso de alteração de local de controle de qualidade do IFA, pelo fabricante do IFA, orientamos que a empresa siga conforme tabela das mudanças do tipo 1. Já para a alteração de local de controle de qualidade do IFA, pelo fabricante do medicamento, orientamos que a empresa informe a mudança como **informação suplementar em HMP**.*

Pergunta – Associações

17. Esclarecer quais tipos de alterações caíam na categorização de “inclusão de processo de fabricação/inclusão de local de fabricação de intermediário ou do IFA de detentor de DIFA aprovado com rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes”? Qual seria a definição para rota de síntese ou condições de fabricação substancialmente diferentes?

➤ Seminário CADIFA 2023

Pergunta – Associações

São considerados processos substancialmente diferentes os seguintes casos de alterações:

- Introdução de um novo solvente que não se demonstre ausente no IFA.
- Introdução de um solvente adicional na última etapa (mesmo que já tenha sido utilizado nas etapas anteriores; e mesmo que comprovadamente ausente),
- Introdução de um novo fabricante de intermediário que usa um catalisador diferente do fabricante intermediário aprovado, cuja ausência no intermediário não é comprovada
- Um grau estéril de um IFA previamente preparada de maneira não estéril.
- Um grau não estéril de um IFA previamente preparada de maneira estéril.
- Alteração/adição de matérias-primas de origem animal diferente (somente quando houver alteração substancial na segurança da substância ativa).

Pergunta – Associações

Não são exemplos de rotas de síntese substancialmente diferentes:

- Vias de síntese ligeiramente diferentes que não resultam em propriedades físico-químicas diferentes do fármaco, não estejam elencadas nos casos acima nem possam causar impactos no perfil de impurezas do fármaco ou e não alterem a especificação do fármaco.
- Diferentes locais de fabricação usando as mesmas rotas de síntese ou semelhantes, ressalvados os casos elencados acima.

CBPF de IFA

CBPF de IFA - RDC 753/2020

Seminário Cadifa 2023

Art. 16. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deve apresentar as seguintes informações referentes ao IFA:

(...)

II - declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFA é conduzida de acordo com as Boas Práticas de Fabricação de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida;

III - número do expediente do pedido de CBPF de IFA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre a certificação de boas práticas de fabricação de IFA;

CBPF de IFA - RDC 73/2016

Item 1 do Anexo 1, documentos:

2	Declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFA é conduzida de acordo as boas práticas de fabricação de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida. A declaração deve ser baseada em auditoria de boas práticas de fabricação conduzida nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos.
3	Número do expediente do pedido de CBPF de IFA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada – RDC que dispõe sobre a certificação de boas práticas de fabricação de IFA. Para as mudanças “1d”, “1e”, “1j” e “1k”, o documento só se aplica à mudança associada a novo local de fabricação.

Pergunta – Associações

***Em qual situação é necessário CBPF (...) para os intermediários?
Não há informações no site da COIFA.***

- Devido ao assunto recorrente, Nota Técnica está em elaboração para esclarecimento.





Esclarecimento

Conforme parágrafo 2º, inciso III, Art. 5º da RDC 672/22 “A Anvisa pode determinar, mediante exigência, a solicitação de CBPF para intermediários de IFAs.”

- **Nota Técnica – dezembro/2024**
 - Exemplos para tomada de decisão em solicitar ou não o CBPF de locais de fabricação antes da submissão de registro e pós-registro do medicamento.

NT Certificação de Fabricantes de IFA

Objetivo

- Estabelecer o documento necessário para a comprovação de Boas Práticas de Fabricação de Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), no ato do protocolo do registro ou pós-registro de medicamento, em atendimento à RDC 753/2022 e à RDC 73/2016.

Contexto e Necessidade

- A Anvisa frequentemente recebe questionamentos sobre a necessidade de apresentar o **Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF)** para locais de fabricação de IFAs.
- A Nota Técnica visa esclarecer esses requisitos regulatórios, alinhando a interpretação entre as áreas da Anvisa e garantindo que todas as partes envolvidas (fabricantes e solicitantes de registro) compreendam claramente as **exigências**.

Abordagem

- A **Nota Técnica nº 32/2024** utiliza uma **abordagem pragmática e baseada em risco** para definir quais documentos são necessários para comprovar as **Boas Práticas de Fabricação (BPF)** de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) no contexto de **registro e pós-registro de medicamentos**. Vou detalhar como essa abordagem foi aplicada.

NT Certificação de Fabricantes de IFA

Estratégia Prática

A estratégia adotada na Nota Técnica é a **avaliação baseada em risco** para determinar os requisitos de documentação, com o objetivo de garantir que todas as etapas críticas da fabricação do IFA estejam em conformidade com as BPF:

- A Nota Técnica reconhece que a **complexidade** do processo de fabricação do IFA pode envolver múltiplos locais de produção, o que exige um controle rigoroso para assegurar a qualidade final do insumo.
- Para tanto, a Anvisa utiliza uma abordagem baseada em risco, considerando que:
 - **Locais críticos**, como os responsáveis pela última etapa de síntese (transformação química), devem apresentar **CBPF emitido pela Anvisa**.
 - Para etapas intermediárias ou operações como moagem e esterilização, **outros documentos** podem ser aceitos.

NT Certificação de Fabricantes de IFA

Finalidade

- **Harmonizar a interpretação** das exigências regulatórias entre GQMED, COIFA e COINS, evitando **divergências** que possam surgir durante a análise de processos de registro e pós-registro de medicamentos.
- Assegurar que as **empresas que façam uso de CADIFA** compreendam exatamente quais documentos precisam ser apresentados no momento do protocolo, no que tange a comprovação de CBPF, tanto para **petições de registro quanto para o pós-registro**, considerando os diferentes fabricantes de **Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA)** envolvidos no fluxo de produção descrito na sua CADIFA.
- Proporcionar **clareza e previsibilidade** para a indústria farmacêutica sobre os documentos aceitos pela Anvisa para comprovar o cumprimento das **Boas Práticas de Fabricação (BPF)**, de modo que as empresas possam **protocolar corretamente** as documentações exigidas para cada local de fabricação envolvido no processo.

Etapas de fabricação do IFA	CBPF emitido pela Anvisa ¹	CBPF ou documento emitido pela autoridade sanitária do país onde está instalado o estabelecimento produtor atestando o cumprimento satisfatório de boas práticas de fabricação ²	Declaração assinada pelo responsável técnico ou pessoa por ele designada atestando que a fabricação do IFA é conduzida de acordo as boas práticas de fabricação de IFA, a partir da introdução dos materiais de partida ³
Síntese completa do IFA (desde o material de partida)	X	-	X
Última etapa de transformação química do IFA ⁴	X	-	X
Última etapa de isolamento e purificação do IFA ⁵	X	-	X
Síntese do intermediário que também é classificado como IFA. <i>Exemplo: venlafaxina que pode ser comercializada como IFA final ou como intermediário</i>	X	-	X
Síntese de IFA obtido diretamente por fermentação	X	-	X
Síntese desde o material de partida até a etapa anterior à última transformação química do IFA ⁴	-	X	X
Etapas físicas e esterilização ⁶	-	X	X

¹ Para fins de registro e pós-registro, a empresa deve informar no ato do protocolo o número do expediente do pedido de CBPF de IFA, conforme Resolução de Diretoria Colegiada - RDC que dispõe sobre a certificação de boas práticas de fabricação de IFA. O deferimento da petição é condicionado a CBPF válido.

² A autoridade sanitária do país deve ser reconhecida pela Anvisa como equivalente com relação às medidas e aos controles aplicados para a comprovação de boas práticas de fabricação de IFA. Além disso, deve ser apresentada declaração da empresa fabricante do IFA atestando que não há divergência na fabricação e controles adotados para o IFA que será fornecido para fabricação de medicamentos destinados ao mercado brasileiro.

³ A declaração deve ser emitida pelo solicitante do registro ou pós-registro do medicamento e deve ser baseada em auditoria de boas práticas de fabricação conduzida nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos.

⁴ Etapa envolvida na síntese da estrutura química do IFA a partir de fragmentos moleculares precursores. Normalmente, envolve formação ou quebra de ligação C-X ou C-C (item 11. Glossary, Guia ICH Q11). Nesse contexto, não são consideradas etapas de transformação química, por exemplo, aquelas de salificação, de neutralização, de esterificação ou alteração de grupos químicos, de resolução quiral e de retirada de grupo protetor.

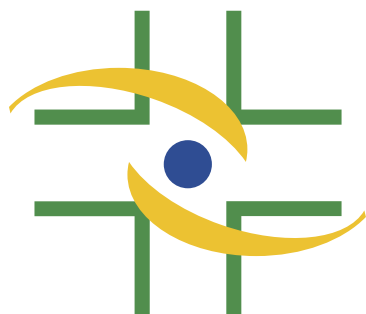
⁵ Incluem as etapas de salificação, de neutralização, de esterificação ou alteração de grupos químicos, de resolução quiral e de retirada de grupo protetor.

⁶ Também se aplica às etapas físicas e esterilização que estão sob responsabilidade do detentor do medicamento.

Pergunta – Associações

Há previsibilidade da Agência em construir material descritivo que visa facilitar o entendimento aplicável à transformação química?

- Endereçado pela COIFA pela manhã.



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Equipe GQMED
Obrigado.