

# Atualizações Relacionadas à CADIFA

**SEMINÁRIO CADIFA 2024**

19 de novembro  
Brasília/DF

# Agenda

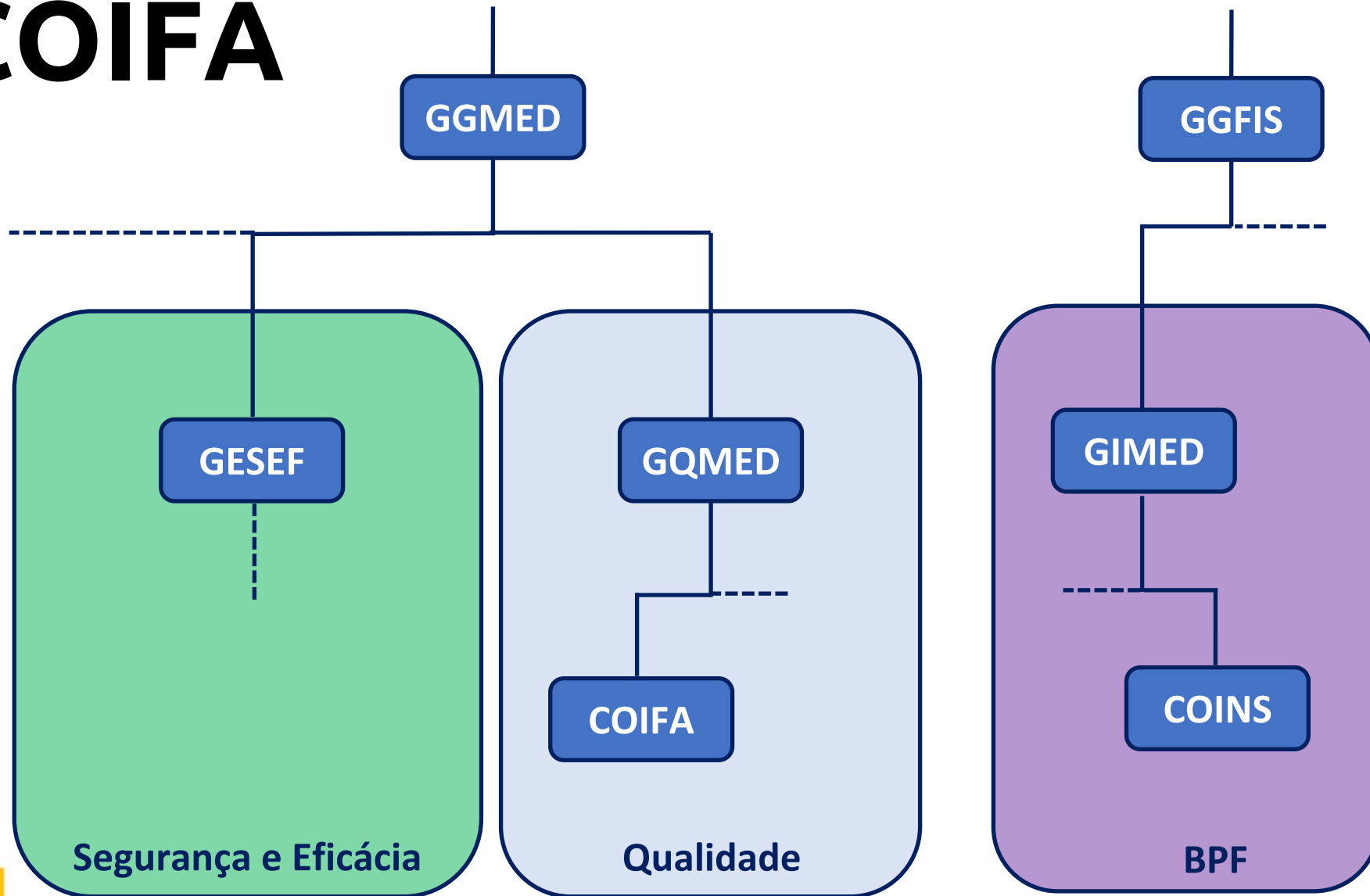
- Visão Geral
- Andamento da Implementação
- Gerenciamento de Análise
- Documentos de Qualidade
- Principais Itens de Exigência
- Triagem
- Fluxos de Análise
- Mudanças do DIFA
- Outros

# Visão Geral

# COIFA

- Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos
  - Análise de qualidade do **Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)** e suas mudanças
  - Emissão e revisão da **Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA)**
  - Cancelar, suspender e revogar a suspensão da CADIFA

# COIFA



# CADIFA

- Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA)

- Instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA à RDC 359/2020.

CEP  
(EDQM)

CPQ  
(WHO)

CADIFA  
(ANVISA)

- Aplicável: IFA sintéticos e semissintéticos utilizados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares.

# L CADIFA

- Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA)
    - **Não aplicável:** IFA atípico e IFA utilizado na formulação de produto farmacêutico notificado ou enquadrado como produto biológico, fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, medicamento específico ou medicamento dinamizado.
- \*Exclusão de IFAs usualmente utilizados em outras classes de medicamentos mas que, em associação, classificam-se como novo, inovador, genérico e similar

# Pergunta - Associação

**Quando há mais de um fabricante na rota de síntese do IFA, que fazem etapas diferentes (exemplo: etapas 1 e 2 fabricante X e etapas 3 e 4 fabricante Y), mas apenas o fabricante Y é o responsável pelo IFA final e que detém todo o conhecimento do IFA (detentor do DIFA), a solicitação de CADIFA Associada deve ser realizada apenas uma vez pelo fabricante Y?**

Art. 4º O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) ou sua mudança deverá ser enviado à ANVISA pelo seu detentor.

RDC  
359/2020



# L CADIFA

- Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA)
  - **Detentor do DIFA:** empresa que detém o conhecimento de todo o processo de fabricação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e sob cuja responsabilidade é realizada a fabricação do IFA, desde a introdução do material de partida.
  - **Detentor da CADIFA:** detentor do DIFA após concessão da CADIFA.

RDC  
359/2020

# CADIFA

- Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA)

<b>CADIFA</b>	
<b>I.</b>	<b>Number and issue date.</b>
<b>II.</b>	<b>API, DCB, CAS.</b>
<b>III.</b>	<b>Name and address of DIFA Holder.</b>
<b>IV.</b>	<b>Name and address of manufacturing sites.</b>
<b>V.</b>	<b>API Specification.</b>
<b>VI.</b>	<b>Container closure system.</b>
<b>VII.</b>	<b>Storage conditions.</b>
<b>VIII.</b>	<b>Retest period or shelf-life.</b>
<b>IX.</b>	<b>Declaration of Access.</b>
<b>X.</b>	<b>Additional information considered relevant may be included in the CADIFA</b>

**Impact on drug product variations**

# Pergunta - Associação

**Existe a previsão/possibilidade de que a versão do DIFA conste na CADIFA emitida, futuramente?**

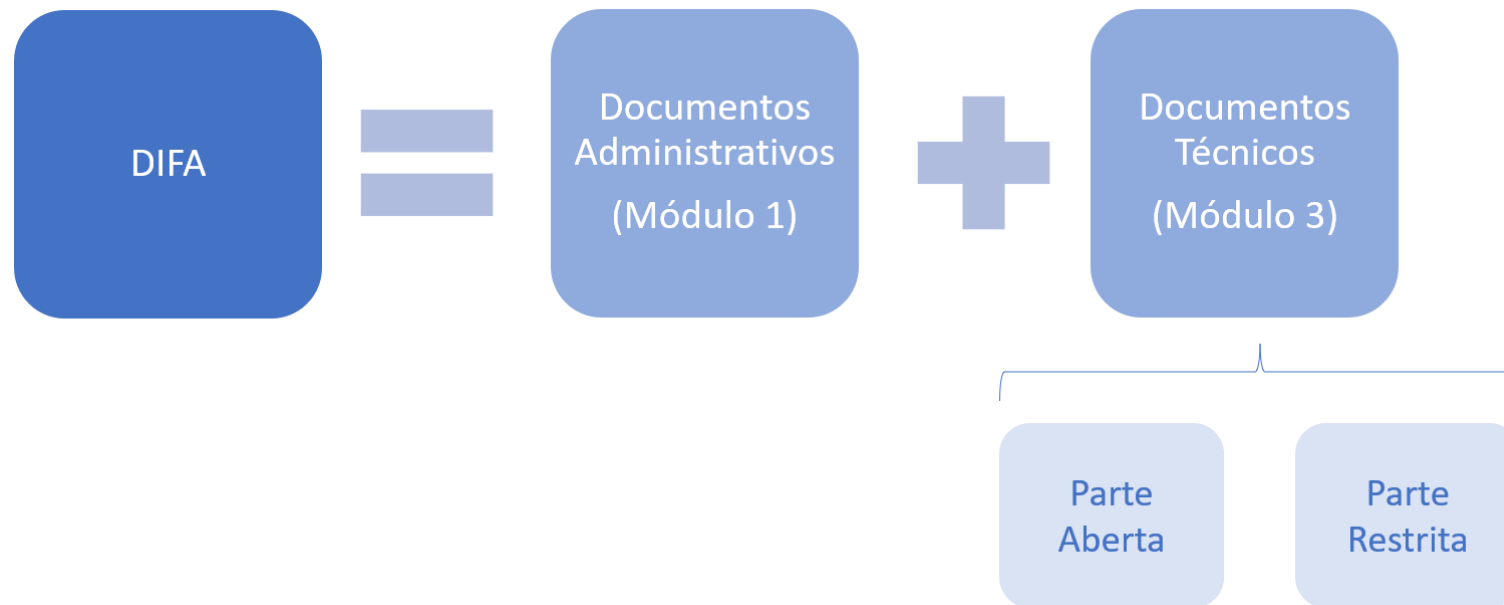
Não existe previsão dessa informação estar na CADIFA.

De toda forma, se relevante, pode ser acrescentado. O parágrafo primeiro do artigo 68 prevê essa possibilidade.

*§ 1º A CADIFA poderá conter outras informações consideradas relevantes.*




# DIFA

- Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)
  - Conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um IFA.



# DIFA

## - Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)

- ICH Q1A(R2)/Q1B/Q1D/Q1E
- ICH Q2(R1)  Validação de métodos analíticos em conformidade com RDC 166/2017 ou ICH Q2
- ICH Q3A(R2)
- ICH Q3C(R6)
- ICH Q3D(R1)  RDC 359/2020, Anexo I 
  - Com SAR
  - Sem SAR
- ICH Q6A
- ICH Q11
- ICH M7(R1)

# DIFA

- Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)

ASMF  
(EMA)

DMF  
(FDA)

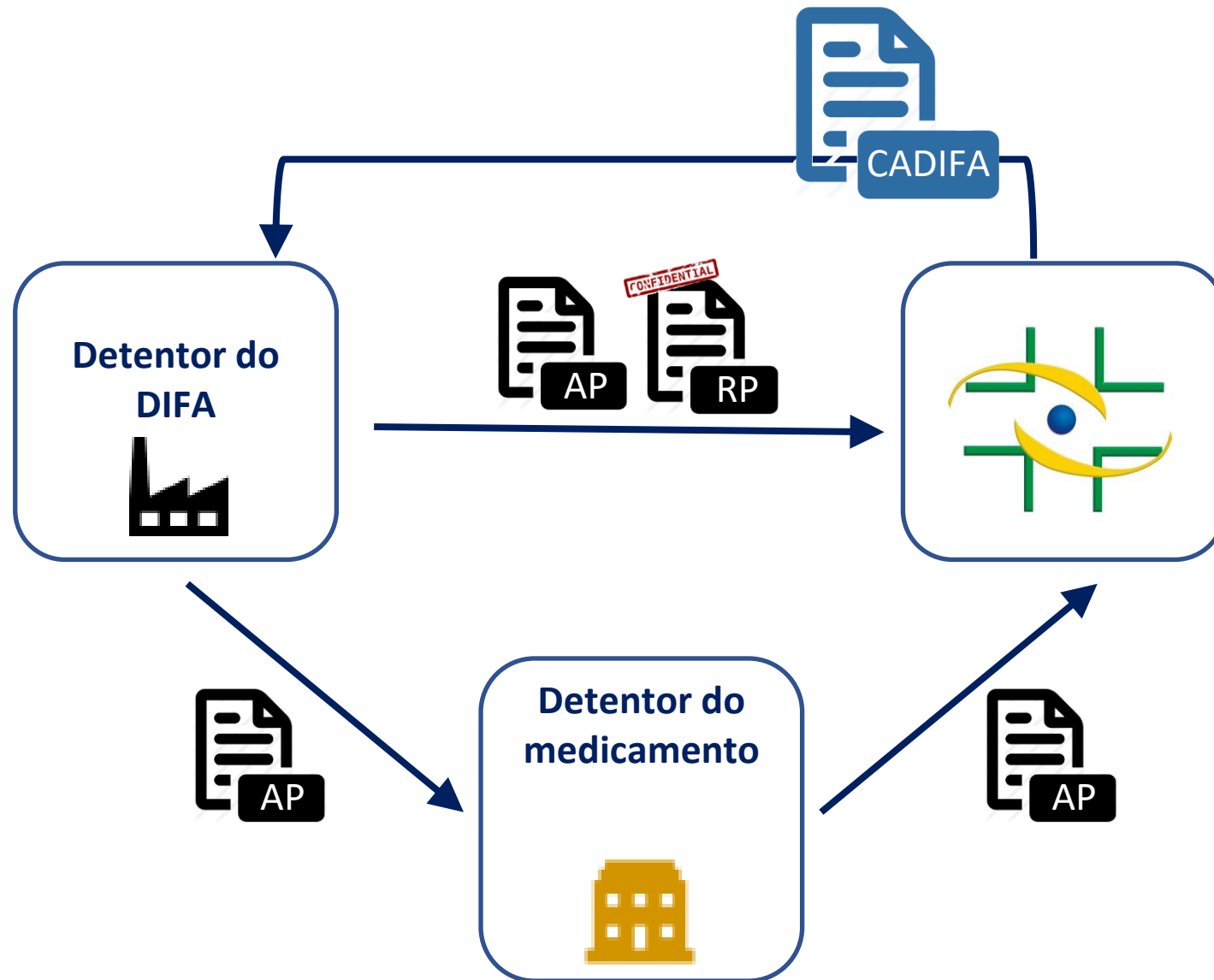
APIMF  
(WHO)

DIFA  
(ANVISA)

# Resumo

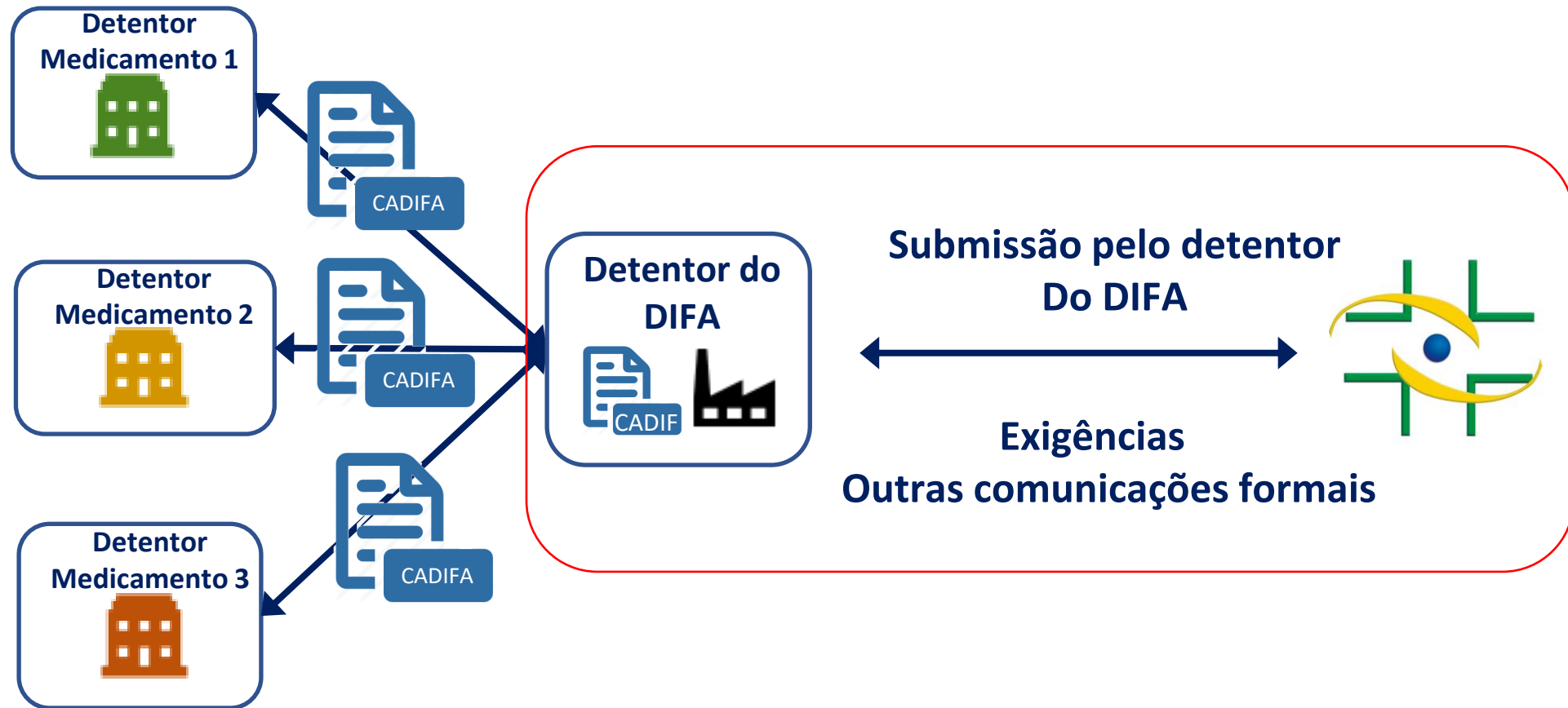
- Objetivos do modelo CADIFA
  - Análise centralizada (maior harmonização da análise técnica);
  - Submissão única do DIFA;
  - Norma única para a regulação de todos os IFAs;
  - Harmonização internacional (internalização dos Guias ICH e do modelo EDQM). A documentação técnica exigida segue a estrutura e requisitos técnicos internacionais (formato CTD);
  - Comunicação direta com detentores do DIFA;
  - Conexão com as normas de registro e pós-registro de medicamento

# Resumo





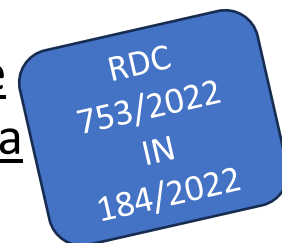
# Resumo



# Pergunta - Associação

No caso de empresas detentoras de registro de medicamento novo e que também são detentoras do DIFA, qual seria o objetivo e principais ganhos em seguir com o fluxo de CADIFA associada?

**Medicamento inovador:** medicamento com nova associação, nova monodroga, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica, novo acondicionamento, nova indicação terapêutica ou com inovação diversa em relação a um medicamento novo já registrado no país.



# Pergunta - Associação

**Quando o detentor da CADIFA notificar a ANVISA de alguma atualização nas informações que constam na CADIFA (ex.: prazo de reteste) e isso gerar uma nova revisão do documento, será necessária alguma ação por parte da empresa detentora do registro de medicamento?**

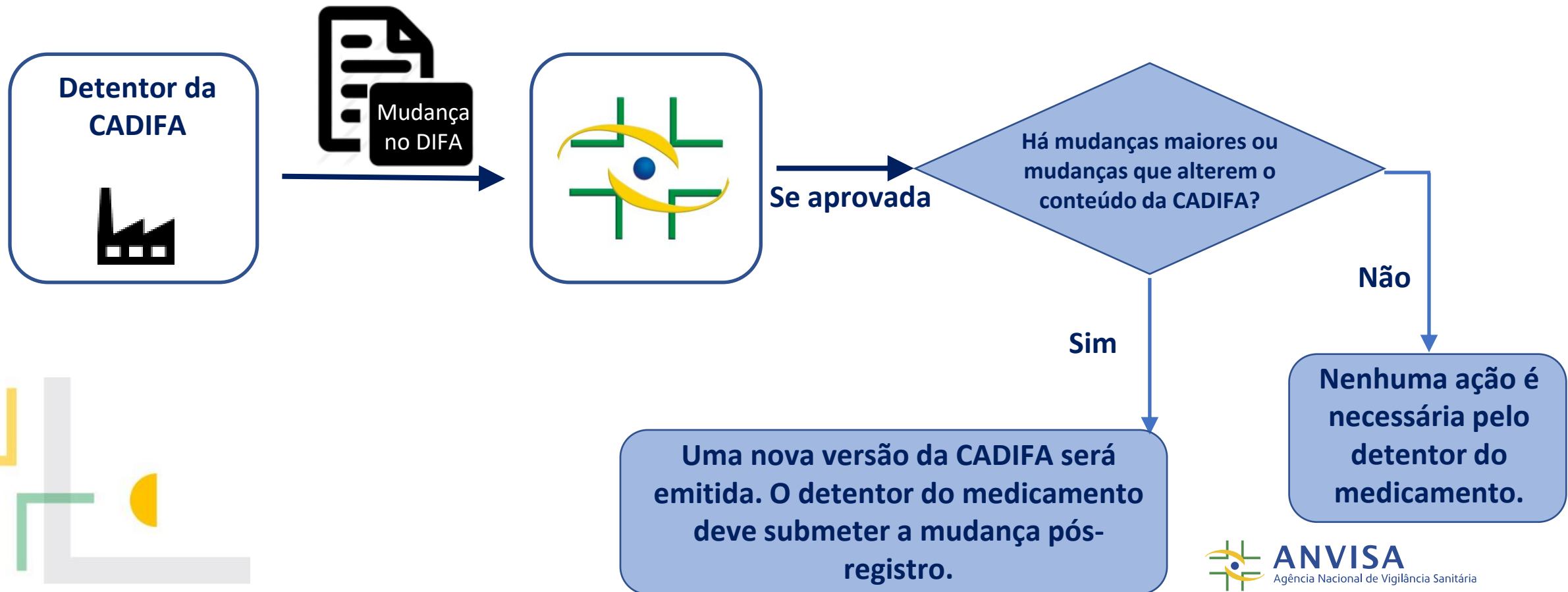
§ 1º-D Para IFA com CADIFA, quando a mudança do DIFA implicar revisão da CADIFA, o detentor do registro do medicamento deve protocolar a mudança pós-registro do medicamento somente após a aprovação da mudança do DIFA ou decurso de prazo para implementação, por meio das modificações “1i”, “1j” e “1k”.

RDC  
73/2016

§ 1º-E Para IFA com CADIFA, quando a mudança do DIFA não implicar revisão da CADIFA, o detentor do registro do medicamento não deve protocolar mudança pós-registro do medicamento.


# Resumo

- Mudança – CADIFA Revisada – Pós-Registro de Medicamento



# Andamento da Implementação

# Transitoriedade

\*RDC 359/2020, Article 79 

Mandatory for APIs that were subject to API Registration\*

Optional

Optional if the DP batches  
are manufactured until T1;  
Or else mandatory

Mandatory

T0

August 3<sup>rd</sup>,  
2020

T1

February  
1<sup>st</sup>, 2022

T2

August 1<sup>st</sup>,  
2023

Old requirements,  
disposed in RDC  
361/2020

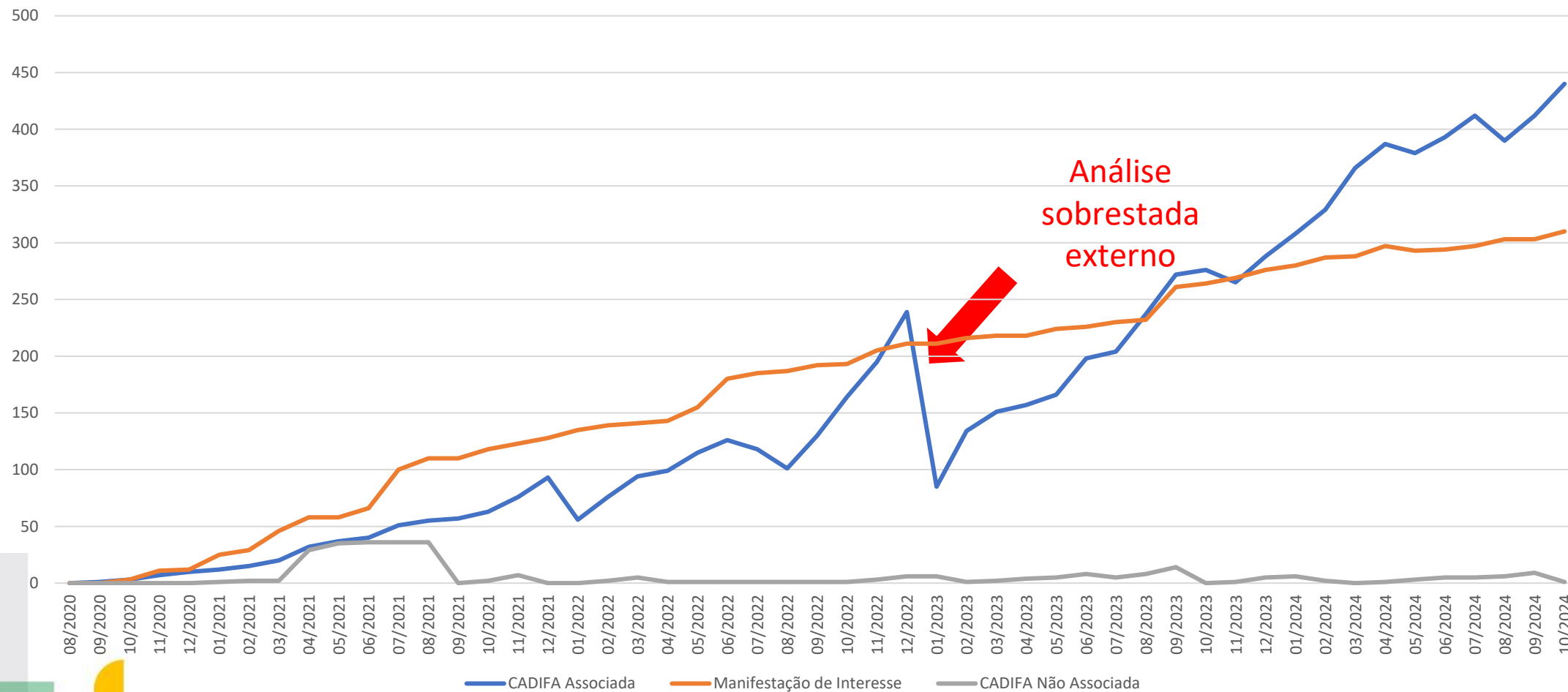
# Procedimentos de Submissão

- I. Solicitação de CADIFA Associada (11637): vinculada a um registro ou pós-registro de medicamento
- II. Solicitação de CADIFA Não Associada (11639):
  - Manifestação de Interesse (11638);
  - Convite público da DICOL.

**\*Prioridade\***

**\*Publicados no Portal da Anvisa\*  
Detentor + Nº CADIFA + Status**

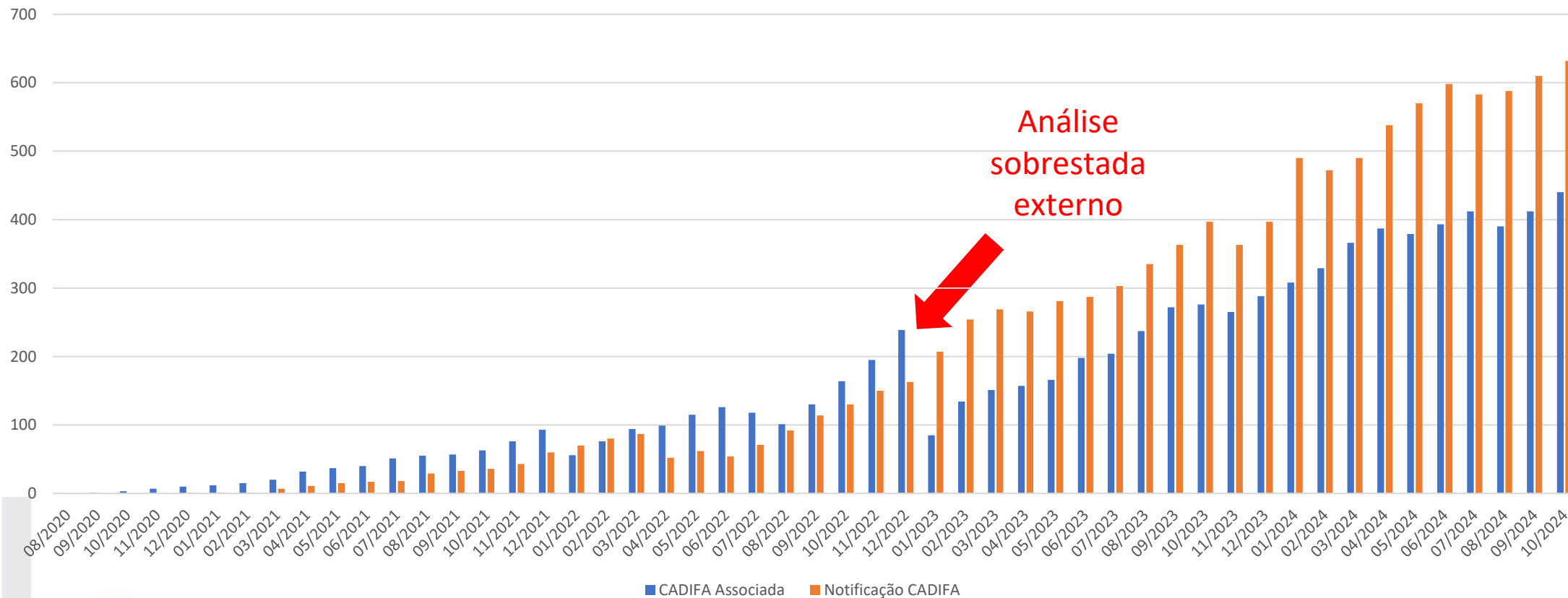
# Listas CADIFA





# Notificação CADIFA

Lista CADIFA Associada x Fila Notificação de CADIFA



# Pergunta - Associação

**Qual o objetivo do aditamento "Notificação do Processo da CADIFA"?**



# Notificação do Processo da CADIFA

- Objetivo: indicar solicitação de CADIFA que é parte do registro/pós-registro de medicamento

(1 Notificação : 1 CADIFA)

- Quem peticiona: solicitante/detentor de registro de medicamento
  - 11721 - Registro - Notificação do Processo da CADIFA
  - 11722 - Pós-Registro - Notificação do Processo da CADIFA
- Quando: CADIFA ainda não emitida.

\*Não precisa ser peticionada:

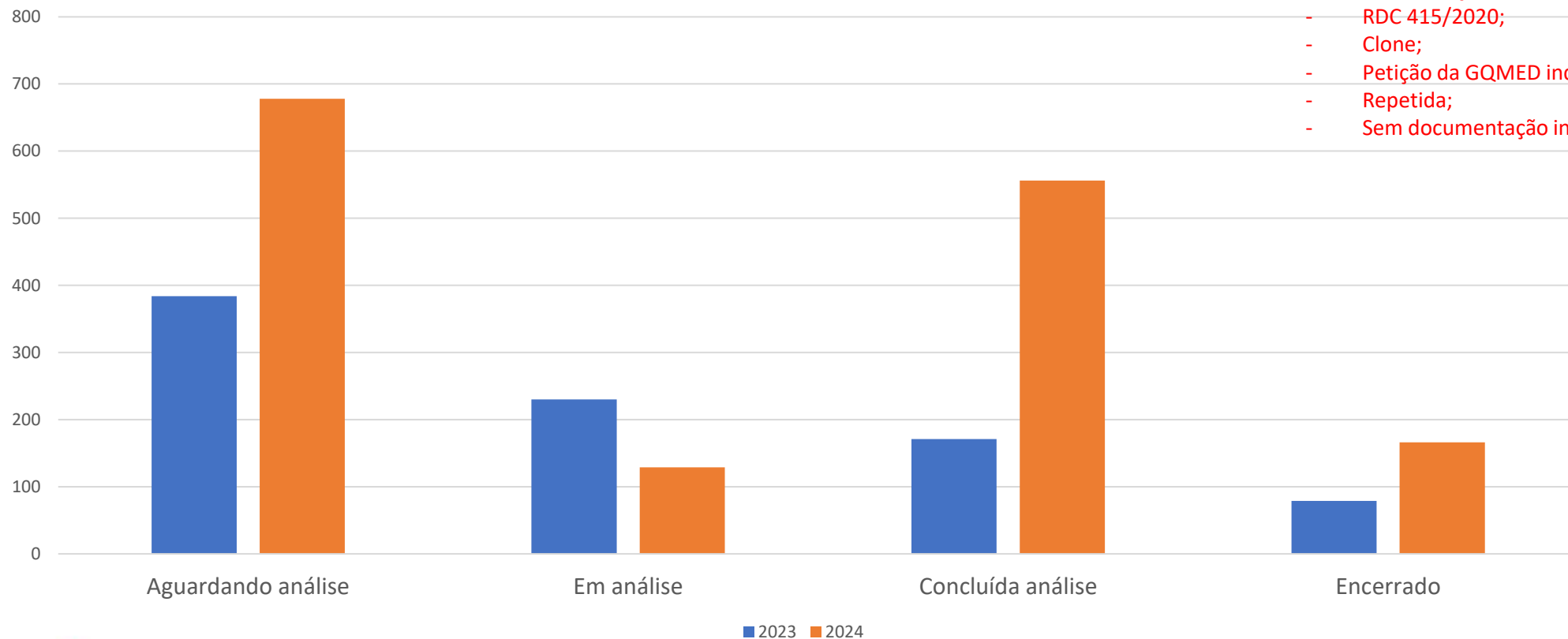
- CADIFA emitida
- registro ou pós-registro não requer CADIFA válida para ser aprovado
- Clone

# Notificação CADIFA (11721/11722)

Situação 11721/11722

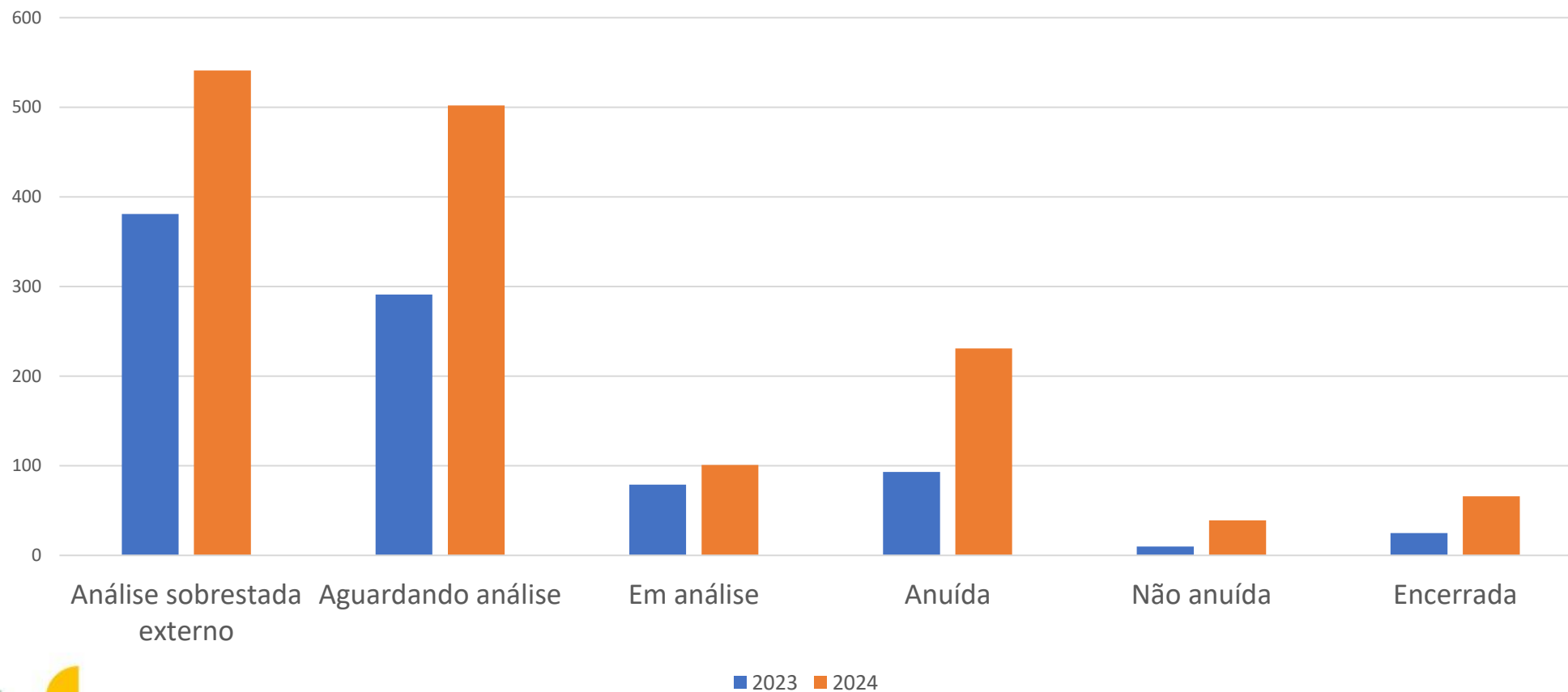
Motivos de encerramento:

- Manifestação de interesse ou sem CADIFA;
- RDC 415/2020;
- Clone;
- Petição da QMED indeferida/desistida;
- Repetida;
- Sem documentação indicando CADIFA.



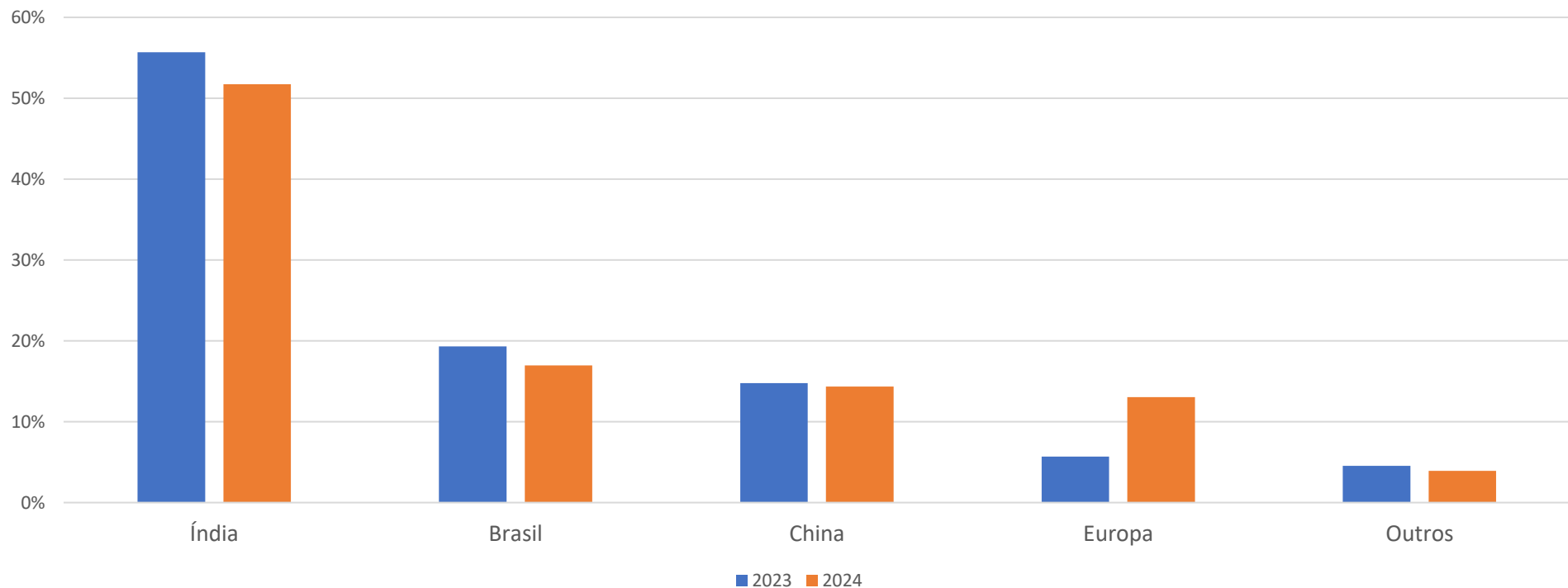
# CADIFA Associada (11637)

Situação 11637



# Detentor (11637)

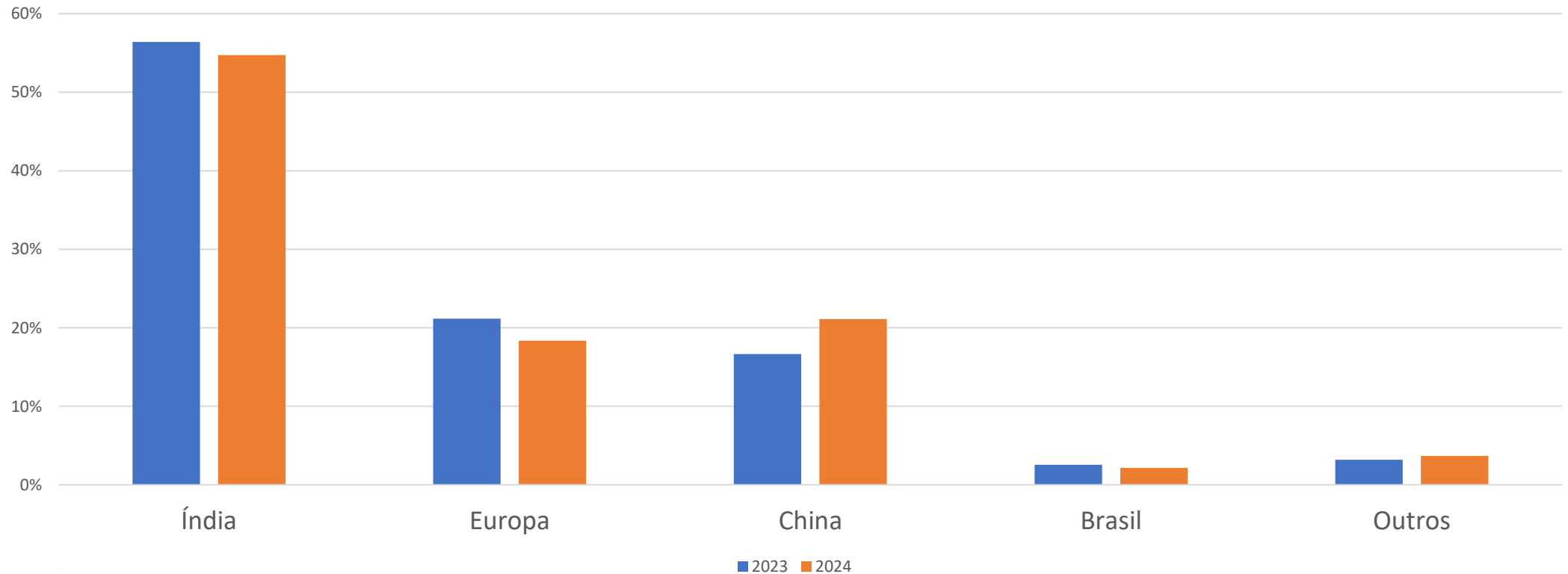
Origem Detentor de CADIFA



88/230 CADIFAs  
54/123 Detentores

# Local de fabricação (11637)

Origem Local de Fabricação



88/230 CADIFAs  
156/327 locais

# IFA (11637)



88/230 CADIFAs  
75/160 IFAs



# CADIFA – Registro de medicamento

SEMINÁRIO  
CADIFA  
2023

51 CADIFAs válidas de 34 IFAs vinculadas em  
84 Registros válidos (1,64)

1 CADIFA em 8 processos

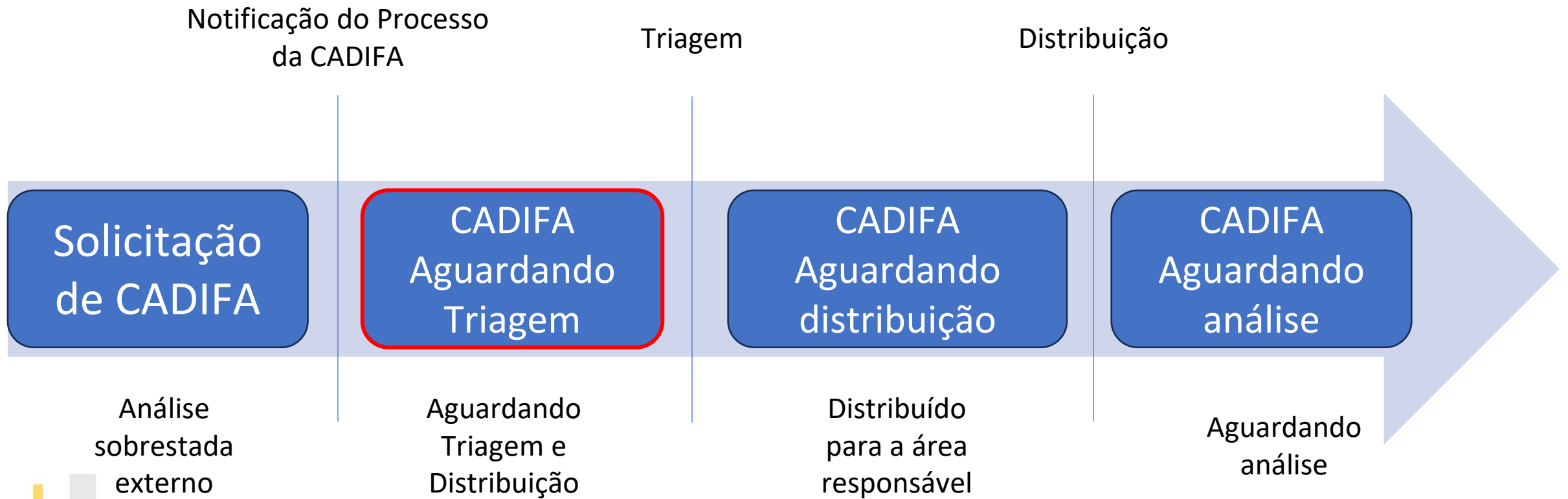
ATUAL

171 CADIFAs válidas de 128 IFAs vinculadas  
em 344 Registros válidos (2,01)

2 CADIFA em 12 processos

# Gerenciamento de Análise

# Gerenciamento de análise



# **Pergunta – Associação**

**Há alguma expectativa sobre criação de filas de análise que permitam que as empresas tenham maior previsibilidade quanto a análise das CADIFAs?**

**ACADIFA válida é premissa para deferimento de petições de registro e pós-registros de medicamento. Atualmente, não há uma fila de CADIFA, o que não permite que o setor consiga previsibilidade da análise das CADIFAs vinculadas às suas petições. Há alguma expectativa sobre criação de filas que permitam que as empresas tenham maior previsibilidade?**

# Pergunta – Associação

Atualmente, a orientação é consultar o painel de filas da GG MED, para CADIFA vinculada a petições de registro de medicamento, e a fila de notificação de processo da CADIFA (11722) para CADIFA vinculada a pós-registro de medicamento.

Estamos trabalhando na criação de uma ferramenta para gerenciamento da fila de CADIFA notificada em pós-registro, baseada no prazo de análise da petição de registro e pós-registro de medicamento.

# Pergunta – Associação

## Acompanhamento de análise: CADIFA vinculada a registro de medicamento

**DETALHAMENTO DAS FILAS DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS**

ANVISA  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

445

Petições de Registro

Data de Entrada	Processo	Código	Assunto	Situação atual	Reanálise por Recurso	Posição QOMED	Posição GESEF	Posição GESEF - Impurezas	Posição CBRES	Posição CETER	Posição COIFA
11/4/2024	25351435111202460	155	GENERIC - Registro de Medicamento	Distribuído para a área responsável	Não	481			74	79	398
11/1/2024	25351434696202409	12248	MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA) via de desenvolvimento completo	Petição priorizada e aguardando análise técnica	Não	477	68		70		394
11/1/2024	25351434699202434	155	GENERIC - Registro de Medicamento	Petição priorizada e aguardando análise técnica	Não	479			72		396
11/1/2024	25351434700202421	155	GENERIC - Registro de Medicamento	Petição priorizada e aguardando análise técnica	Não	480		76	73	78	397

606

Aditamentos

Área	Expediente	Código	Assunto	Situação atual	Priorizado	Posição na área para distribuição
COIFA	0950748242	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	1
COIFA	5045730226	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	2
COIFA	5019443227	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	3
COIFA	0713732230	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	4
COIFA	5016751221	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	5
COIFA	5026803221	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	6
COIFA	5027002228	11721	Registro - Notificação do Processo da CADIFA	Distribuído para a área responsável	Não	7

Processo priorizado

Não  
 Sim

Área do Aditamento

CBRES GESEF  
CETER GESEF - Impurezas  
COIFA QOMED

Situação do Aditamento

All

# Pergunta – Associação

## Acompanhamento de análise: CADIFA vinculada a pós-registro de medicamento

Para consultar quais assuntos de petição e situações documentais fazem com que um expediente seja inserido em uma das filas consulte o painel: Relação de Filas, Assuntos e Situações Documentais disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas>

**Área de interesse**  
Medicamento

**Fila**  
CADIFA - Notificação

**Subfila**  
Pós-Registro - Notificação do Processo da CADIFA

**Pesquisar** **Limpar**

Última atualização da base de dados: 07/11/2024 às 02:38:19

**Filtrar**

Ordem análise	Data de entrada	Processo	Expediente	Código de assunto	Descrição do assunto
1	08/10/2021	<a href="#">25351.871279/2008-13</a>	<a href="#">3979351/21-6</a>	11722	Pós-Registro - Notificação do Processo da CADIFA
2	19/01/2023	<a href="#">25351.375473/2020-61</a>	<a href="#">0061177/23-8</a>	11722	Pós-Registro - Notificação do Processo da CADIFA
3	12/05/2023	<a href="#">25000.008072/9443</a>	<a href="#">0484532/23-3</a>	11722	Pós-Registro - Notificação do Processo da CADIFA
4	16/05/2023	<a href="#">25351.702528/2015-01</a>	<a href="#">0492737/23-1</a>	11722	Pós-Registro -

# **Pergunta – Associação**

**Para casos de solicitação de registro de medicamento que foi priorizado (via RDC n. 204/2017 ou n. 205/2017), a CADIFA também será priorizada? Existe a intenção de criar filas diferentes para esses casos?**

**Qual a estimativa de tempo de análise de CADIFAs Associadas?  
A COIFA está considerando a fila de priorização da GQMED?**

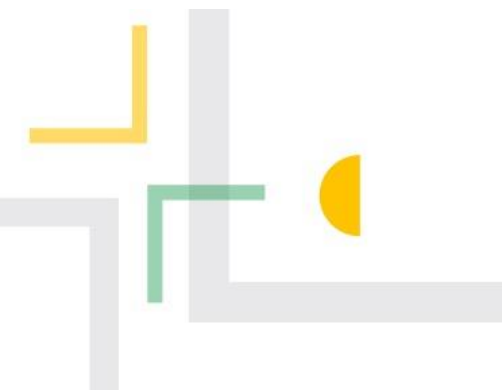
A priorização da CADIFA ocorre da mesma forma que a priorização do registro e pós-registro de medicamento, portanto a expectativa é que a análise ocorra de forma paralela.



# Pergunta – Associação

**É possível ter visibilidade da avaliação da GESEF nos casos da avaliação do limite de segurança de impurezas relacionado ao CADIFA solicitado?**

12224 - RDC 359/2020 - Avaliação do limite de segurança de impurezas (guias ICH Q3A, Q3C, Q3D, M7 e suas atualizações)



# **Pergunta – Associação**

**Em relação a publicação nos termos do parágrafo único do Capítulo VI da RDC 359/2020, "Quando emitida nos termos do parágrafo único do art. 4º, a razão social do detentor do DIFA, a versão do DIFA, o número da CADIFA e o seu status serão publicados no portal da ANVISA", há previsibilidade para retorno de tais publicações?**

**De acordo com o parágrafo único do Capítulo VI da RDC 359/ 2020, "Quando emitida nos termos do parágrafo único do art. 4º, a razão social do detentor do DIFA, a versão do DIFA, o número da CADIFA e o seu status serão publicados no portal da ANVISA.", porém, as publicações não estão ocorrendo. Saberiam nos informar quando elas irão ocorrer ou uma previsão?**

**Qual a previsão de análise para CADIFA não associado?**

Informamos que ainda não houve necessidade de análise de CADIFA não associada e, por isso, o dispositivo ainda não precisou ser aplicado.

# Pergunta – Associação

**Consulta de dados: A Anvisa planeja disponibilizar no futuro um banco de dados de consulta de CADIFA vigentes, tal qual existe para CBPF?**

**Há previsão de dar publicidade às CADIFAs aprovadas?**

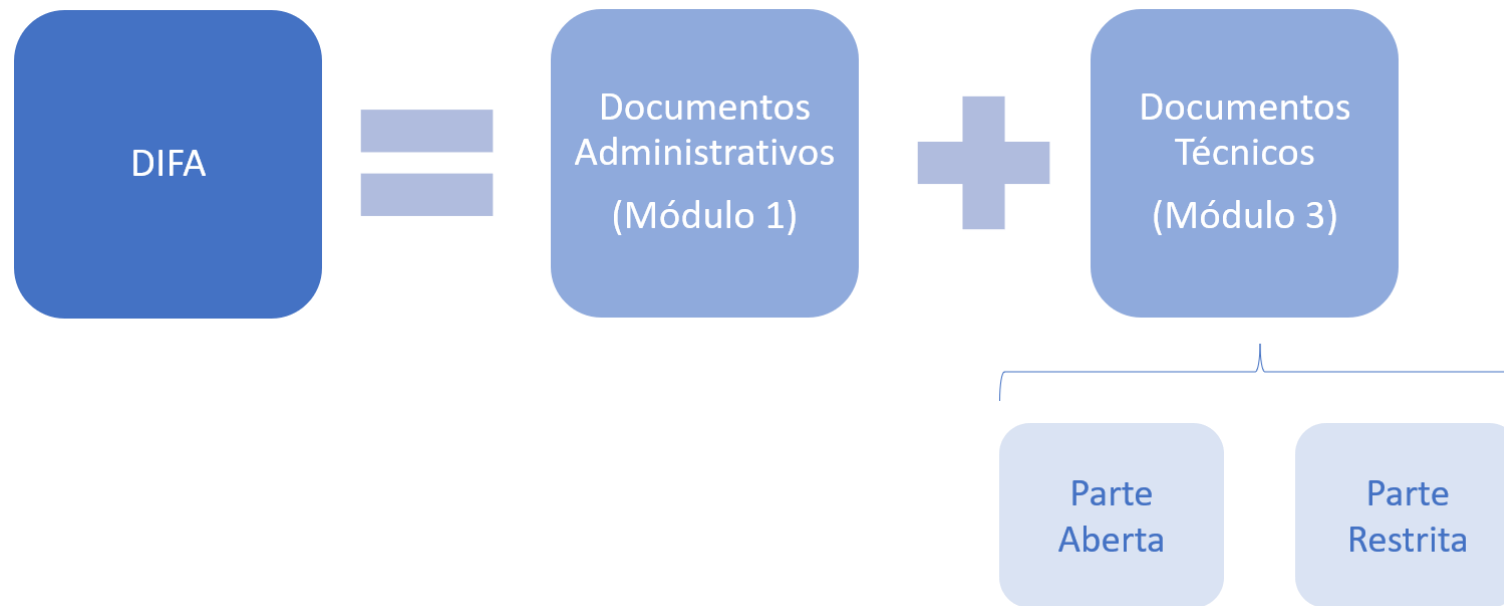
Estamos trabalhando em uma ferramenta para divulgação das CADIFAs emitidas.



# Documentos de Qualidade

# DIFA

- Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)
  - Conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um IFA.



# **Pergunta – Associação – PA/PR**

**A) O § 1o do art. 10, da RDC n. 359/2020 define que: "1o Quando houver restrição de confidencialidade entre o detentor do DIFA e o solicitante do registro do medicamento, a documentação de qualidade deve ser dividida em parte aberta e parte restrita, conforme tabela do Anexo III desta Resolução.". Caso NÃO haja restrição de confidencialidade, ainda assim o detentor do DIFA precisa especificar quais são as partes abertas e fechadas do DIFA?**

Não.

# Módulo 3 – RDC 359/2020

Art. 10. As seções da documentação de qualidade do DIFA devem ser estruturadas conforme o módulo de qualidade do insumo farmacêutico ativo (3.2.S) do Guia para Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para Registro e Pós-registro de Medicamentos emitido pela ANVISA.

§ 1º Quando houver restrição de confidencialidade entre o detentor do DIFA e o solicitante do registro do medicamento, a documentação de qualidade deve ser dividida em parte aberta e parte restrita, conforme tabela do Anexo III desta Resolução.

§ 2º A parte aberta deve conter informações suficientes para permitir ao solicitante/detentor do registro do medicamento avaliar a qualidade e a adequabilidade para a fabricação do medicamento.

**ITEM OBRIGATÓRIO**  
**INDEFERIMENTO SUMÁRIO**

# **Pergunta – Associação PA/PR**

**B) Como proceder se o detentor do DIFA estabelecer como parte restrita toda as partes do documento 3.2.S.2.2 e 3.2.S.2.4, considerando que conforme descrito em norma a parte aberta deve conter, no mínimo, diagrama da rota de síntese e descrição simplificada do processo de fabricação, desde a introdução do material de partida?**



# Módulo 3 – RDC 359/2020

- (a) A parte aberta deve conter, no mínimo, diagrama da rota de síntese e descrição simplificada do processo de fabricação, desde a introdução do material de partida.
- (b) A parte restrita deve conter todas as informações pertinentes ao processo de fabricação.
- (c) Informações que também sejam relevantes para o solicitante do registro do medicamento.
- (d) Informações relacionadas à descrição detalhada do processo de fabricação e não relevantes para o solicitante do registro do medicamento.
- (e) Para IFA estéreis, quando não houver etapa de esterilização adicional no processo de fabricação do medicamento.
- (f) Informações sobre impurezas potenciais que remetam à narrativa sequencial do processo de fabricação podem constar na parte restrita, desde que haja comprovação inequívoca de que não há necessidade de serem controladas no IFA.
- (g) Informações referentes à narrativa sequencial do processo de fabricação, controle de matérias-primas e validação de processo podem constar na parte restrita.

Seção CTD			Parte aberta	Parte restrita
Informações Gerais	3.2.S.1.1	Nomenclatura	X	
	3.2.S.1.2	Estrutura	X	
	3.2.S.1.3	Propriedades Gerais	X	
Fabricação	3.2.S.2.1	Fabricante(s)	X	
	3.2.S.2.2	Descrição do Processo de Fabricação do IFA e dos Controles em Processo	(a)	(b)
	3.2.S.2.3	Controle de Matérias-primas		X
	3.2.S.2.4	Controle de Etapas Críticas e Intermediários	(c)	(d)
	3.2.S.2.5	Validação de Processo	(e)	X
	3.2.S.2.6	Desenvolvimento do Processo de Fabricação		X
Caracterização	3.2.S.3.1	Elucidação da Estrutura e Outras Características	X	
	3.2.S.3.2	Impurezas	X	(f)
Controle de Qualidade	3.2.S.4.1	Especificação	X	
	3.2.S.4.2	Métodos Analíticos	X	
	3.2.S.4.3	Validação de métodos analíticos	X	
	3.2.S.4.4	Análise de Lotes	X	
	3.2.S.4.5	Justificativa de Especificação	X	(g)
Materiais e Substâncias Químicas de Referência	3.2.S.5		X	
Embalagem	3.2.S.6		X	
Estabilidade	3.2.S.7.1	Sumário de Estabilidade	X	
	3.2.S.7.2	Protocolos e Comprometimentos Pós-submissão	X	
	3.2.S.7.3	Dados e relatórios de estabilidade	X	

RDC 359/2020, Anexo III

# **Pergunta – Associação – 3.2.S.2.2**

**A Anvisa considera que o ICH Q11 está implementado por meio da RDC 359/2020. Entretanto, a RDC n. 359/2020 requer detalhamentos que não são descritos no ICH Q11 como, por exemplo, informações solicitadas no art. 19. Esta Agência tem intenção de revisar a RDC n. 359/2020 para um maior alinhamento com o ICH?**

# Pergunta – Associação – 3.2.S.2.2

## RDC 359/2020

Art. 19. Deve ser apresentada narrativa sequencial do processo de fabricação, incluindo:

I - parâmetros de processo, incluindo quantidades ou faixas de matérias-primas, materiais de partida, intermediários, solventes, catalisadores e reagentes utilizados na fabricação de lotes de escala industrial, e condições de operação (por exemplo:

temperatura, pressão, pH, tempo, fluxo, etc.);

II - identificação de etapas críticas e dos controles em processo; e

III - informações de tamanho de lote e rendimento das etapas do processo

## ICH Q11

### 4. Description of Manufacturing Process and Process Controls

The description of the drug substance manufacturing process represents the applicant's commitment for the manufacture of the drug substance.

Information should be provided to adequately describe the manufacturing process and process controls (see ICH M4Q 3.2.S.2.2).

## ICH M4Q(R1)

### 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls (name, manufacturer)

A sequential procedural narrative of the manufacturing process should be submitted. The narrative should include, for example, quantities of raw materials, solvents, catalysts and reagents reflecting the representative batch scale for commercial manufacture, identification of critical steps, process controls, equipment and operating conditions (e.g., temperature, pressure, pH, time).

# **Pergunta – Associação – 3.2.S.2.2**

**Há previsão de atualização do Manual Técnico COIFA ou do documento de P&R da RDC nº 359/2020, para compreender orientações e recomendações que têm sido enviadas aos fabricantes via notificação de exigência? Como por exemplo, a descrição do que a Anvisa considera como etapas de transformação química, porque pela nota técnica de SM, assim como pelo ICH Q11, não fica claro o que a Anvisa vem solicitando em exigência, que é quebra/formação de ligação C-C, C-X, e sabemos que essa questão das rotas de síntese, assim como definição de material de partida, tem sido um item comum em exigências e até ponto de indeferimento de CADIFA.**

**Há previsibilidade da Agência em construir material descritivo que vise facilitar o entendimento aplicável a transformação química?**

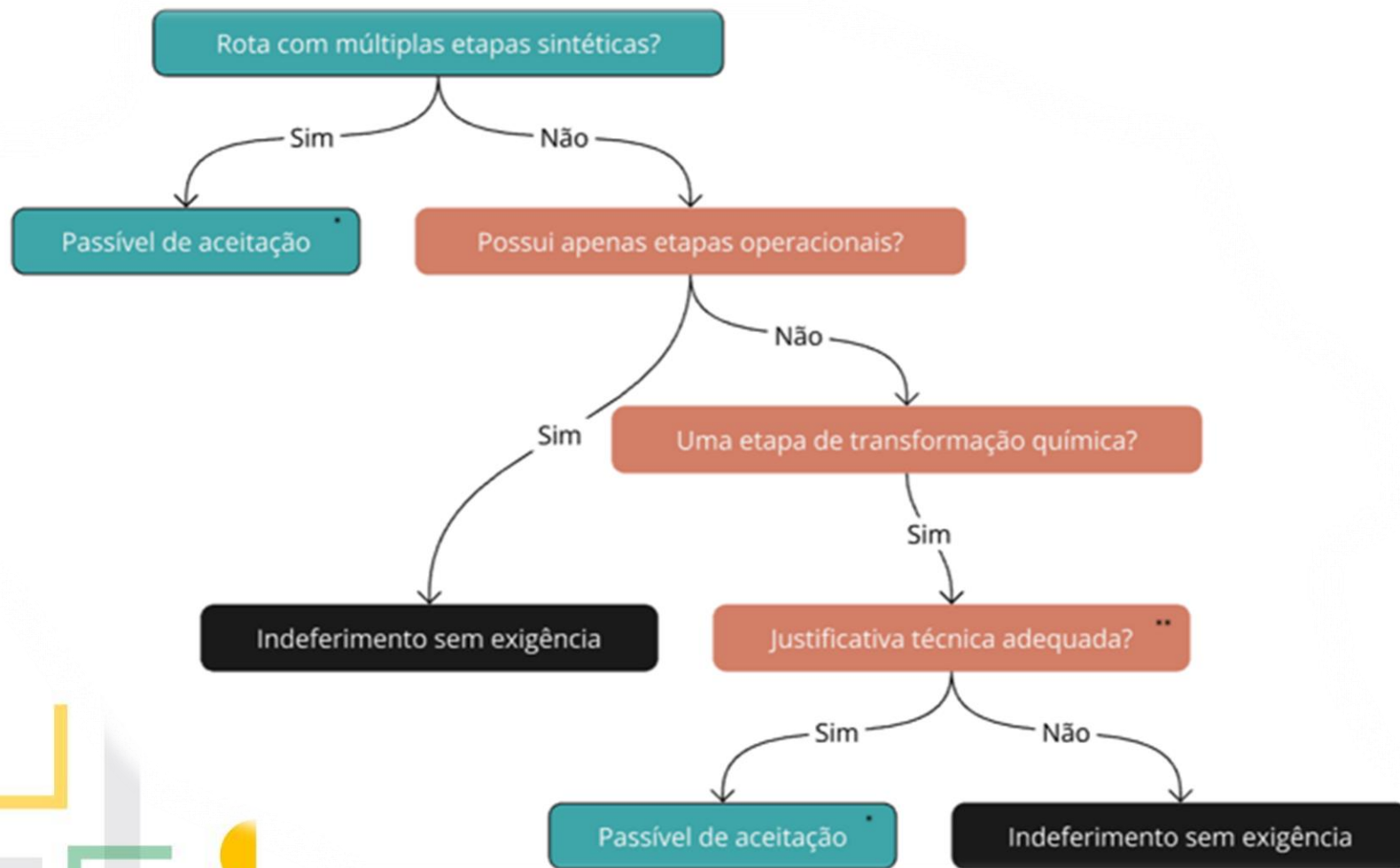
# Pergunta – Associação – 3.2.S.2.2

Sim, está prevista a atualização do **P&R da RDC nº 359/2020** disponibilizado ao setor regulado. Durante a submissão do DIFA, espera-se que as rotas descritas incluam múltiplas etapas de transformações químicas.

Considera-se que uma etapa de transformação química corresponde a uma etapa envolvida na síntese da estrutura química do fármaco a partir de fragmentos moleculares precursores. Normalmente, essa etapa envolve a formação ou a quebra de ligações C-X ou C-C (item 11, Glossary, guia ICH Q11). Adicionalmente, a formação ou a quebra de ligações covalentes entre outros elementos, desde que relevantes, também pode ser considerada uma etapa de transformação química para fins de definição do material de partida.

Por outro lado, etapas como salificação, resolução enantiomérica, neutralização, cristalização, purificação, mistura, moagem e micronização não são consideradas etapas de transformação química. Rotas de síntese que contenham exclusivamente essas etapas operacionais, sem caracterização de transformações químicas, não são passíveis de análise e, no caso geral, serão indeferidas na triagem.

# Pergunta – Associação – 3.2.S.2.2



\*Passível de aceitação significa que será não será indeferido sem exigência em virtude da ausência de descrição da rota de síntese contendo múltiplas etapa de síntese. Os demais requisitos presentes no guia ICH Q11 seções 5.1 e 5.2. serão avaliados para aceitação da rota de síntese proposta.

\*\*Uma rota de síntese com apenas uma etapa de transformação química pode ser aceita em casos excepcionais, como no caso em que a estrutura do IFA é muito simples e obtida a partir de commodities (materiais devidamente caracterizados já empregados em outros mercados não farmacêuticos. Intermediários de síntese empregados apenas na obtenção de produtos farmacêuticos não são considerados commodities).

# Pergunta – Associação – 3.2.S.3.2

**Na CADIFA existem informações relevantes consideradas na avaliação do DIFA, como a dose máxima diária (DMD). Caso identifique-se a possibilidade de alteração da DMD inicialmente publicada na CADIFA, como a Anvisa pretende fazer esta revisão?**

A dose máxima diária na CADIFA é um item informativo e não faz parte do conteúdo da CADIFA. Refere-se à DMD mais crítica em medicamento registrado no Brasil ou a uma mais crítica adotada pelo detentor do DIFA.

Caso não tenha sido a DMD solicitada pelo detentor do DIFA, pode solicitar retificação.

Caso seja uma nova DMD, verificar o impacto na especificação do IFA e peticionar as mudanças correspondentes.

# **Pergunta – Associação – 3.2.S.4.1**

**A Anvisa recomenda fortemente que a especificação do fabricante do medicamento esteja devidamente alinhada com a do fabricante do IFA. Diante disso, qual é o posicionamento da Agência nos casos em que o fabricante do medicamento solicita a inclusão de testes adicionais na especificação do IFA, e o fabricante do IFA concorda em adotar uma especificação personalizada para esse cliente? Considerando que a CADIFA é um documento universal e não personalizado, seria possível incluir testes adicionais (além daqueles previamente discutidos, como o PSD) para um cliente específico, sem que tais testes estejam contemplados na CADIFA? Exemplos de testes: descrição, solubilidade, densidade.**



# Pergunta – Associação – 3.2.S.4.1

É importante entender que a CADIFA é um instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA à RDC 359/2020. A avaliação do DIFA e a emissão da CADIFA levam em conta a dose máxima diária, a via de administração e a forma farmacêutica. No caso em que se mantém a mesma dose máxima diária e a via de administração, mas altera-se a forma farmacêutica — por exemplo, quando a CADIFA foi aprovada para uma solução e agora se pretende utilizá-la em uma forma farmacêutica sólida —, e, por conta disso, o fabricante do medicamento solicita a adição de testes aos já presentes na CADIFA, como descrição, solubilidade e densidade, não há necessidade de incluir esses testes na CADIFA. Especificidades como essas podem ser tratadas durante a análise do medicamento como produto final. É importante mencionar que cabe ao solicitante do registro do medicamento avaliar a adequabilidade da especificação do IFA à dose máxima diária, à via de administração e à forma farmacêutica do medicamento objeto do registro.

# **L Pergunta – Associação - 3.2.S.4.1**

**Ao realizar uma submissão de inclusão de DIFA com CADIFA, verificou-se diferenças entre a especificação presente na CADIFA x CoA do fabricante do IFA (como por exemplo testes microbiológicos, identificação e solubilidade). Qual é a condição que a empresa deve considerar como sendo a especificação aprovada? Qual o critério considerado pela ANVISA na emissão da CADIFA, em relação a especificação?**



# Pergunta – Associação - 3.2.S.4.1

A especificação aprovada pela Anvisa é aquela presente na CADIFA.

Caso haja divergência entre os testes realizados e aqueles aprovados no DIFA e presentes na CADIFA, isso indica que o certificado de análise não está em conformidade com o que foi aprovado pela agência para o referido DIFA.

O critério adotado pela Anvisa para a aprovação da especificação de um insumo farmacêutico ativo (IFA) é sua adequação à finalidade pretendida, conforme avaliação completa do DIFA e solicitação apresentada, especialmente em observância aos requisitos estabelecidos nos artigos 48 e 49 da RDC nº 359/2020.

Contudo, o fabricante do medicamento poderá solicitar testes adicionais àqueles presentes na Cadifa para endereçar condições específicas e customizadas negociadas com o fabricante do medicamento, desde que adicionais aos testes presentes na Cadifa.

# **L Pergunta – Associação - 3.2.S.4.1**

**No caso de uma CADIFA já aprovada para uma forma farmacêutica líquida, onde não foram avaliados atributos como polimorfismo e tamanho de partícula, seria possível atualizar essa CADIFA e incluir os dados para uma forma farmacêutica sólida, ou seria necessário submeter um novo CADIFA para que esses atributos (polimorfismo e tamanho de partícula) sejam avaliados em um novo documento?**



# Pergunta – Associação - 3.2.S.4.1

A empresa poderá incluir testes de polimorfismo e tamanho de partícula na especificação do IFA que caracterizam um novo grau de qualidade, por exemplo, Grau B - sólido, mantendo o Grau A – líquido na mesma CADIFA. A inclusão de um novo grau de qualidade na CADIFA, incorporando o teste de tamanho de partícula, deve ser solicitada por meio da mudança 2.7.9.

<b>2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA</b>	<b>Condições</b>	<b>Documentos</b>	<b>Tipo de alteração</b>
9. Inclusão de teste relacionado a novo grau de qualidade do IFA a ser incluído na CADIFA (ex. IFA micronizado).		1, 2, 3, 7, 8	Menor

# Pergunta – Associação - 3.2.S.4.1

Além disso, a empresa poderá incluir testes relacionados ao controle de propriedades da fase sólida, como difratometria de raios-X ou calorimetria diferencial exploratória, no novo grau de qualidade da CADIFA (Grau B, por exemplo). Essa inclusão de testes será considerada uma mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA. No entanto, trata-se de uma mudança menor por exclusão, uma vez que a inclusão desses testes aborda características físicas. Por esse motivo, o peticionamento não poderá ser realizado por meio do assunto 2.7.2.

<b>2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA</b>	<b>Condições</b>	<b>Documentos</b>	<b>Tipo de alteração</b>
2. Inclusão de teste do IFA.	1, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	Notificação imediata
<b>Condições</b>			
7. O parâmetro da especificação não está relacionado a nenhum parâmetro crítico, como teor, impurezas (exceto solvente não utilizado na fabricação do IFA); <del>quaisquer características físicas (tamanho de partícula, densidade ou densidade batida, identificação, água).</del>			

# Pergunta – Associação - 3.2.S.4.1

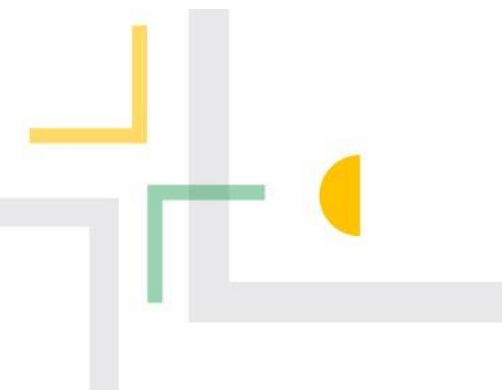
Caso haja uma mudança no processamento do IFA para atender aos requisitos do novo grau de qualidade, como a inclusão de uma etapa de micronização, essa alteração deverá ser peticionada por meio da mudança 2.4.2.

2.4 Mudança do processo de fabricação de intermediário ou do IFA	Condições	Documentos	Tipo de alteração
2. Quaisquer outras alterações menores do processo de fabricação do intermediário ou do IFA (ex. introdução do procedimento de recuperação; adição de solvente em etapa sintética que não a purificação final e quando o solvente já é utilizado em outra etapa do processo; <b>mudanças no processo que resultem em novo grau de qualidade do IFA, incluindo micronização; alteração de matéria-prima com risco de transmissão de encefalopatia espongiforme transmissível para matéria-prima de procedência vegetal, sintética ou sem risco).</b>		1, 2, 4, 5, 6	Menor

# L Pergunta – Associação - 3.2.S.4.1

Em resumo, a empresa pode solicitar a inclusão de um novo grau de qualidade por meio da mudança 2.7.9 e incorporar os testes relacionados à análise do polimorfismo nesse novo grau de qualidade (Grau B). Nesse caso, uma nova CADIFA será emitida, abrangendo ambos os graus de qualidade, A e B.

Alternativamente, a empresa pode optar por peticionar uma nova CADIFA. Para isso, recomendamos o procedimento descrito no **Manual CADIFA de Procedimentos Administrativos** (MANUAL-F-ANVISA-011 v.00, página 17), utilizando um DIFA semelhante.





# **Pergunta – Associação – 3.2.S.7.1**

**Algumas empresa tiveram conhecimento sobre CADIFAs emitidas que consideram o cuidado de conservação <25°C, sem o limite mínimo. A empresa gostaria de entender se poderia propor esse cuidado de conservação, desde que possua o racional técnico de ausência que comprove a ausência de impacto na qualidade do IFA em temperaturas inferiores a 15°C. Esse ponto torna-se bastante relevante a depender do país em que o insumo é fabricado/armazenado. Esses locais de armazenamento costumam ter controle máximo de temperatura, mas não são aquecidos quando as temperaturas ambiente são inferiores a 15°C**

# Pergunta – Associação – 3.2.S.7.1

Condição de Armazenamento	Estudo de Longa Duração ou de Acompanhamento*	Estudo de Estabilidade Acelerado*
-25°C a -15°C	-20°C±5°C	Não há
Refrigeração (2-8°C)	5±3°C	25°C±2°C/60%UR±5%UR ou 30°C±2°C/75%UR±5%UR ou 30°C±2°C/65%UR±5%UR
Temperatura ambiente controlada (entre 15°C e 25°C)	25°C±2°C/60%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) – proteger da umidade	30°C±2°C/70%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR
	30°C±2°C/65%UR±5%UR	
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C)	30°C±2°C/75%UR±5%UR	40°C±2°C/75%UR±5%UR

Table A10.1

Recommended labelling statements for active pharmaceutical ingredients

Testing condition under which the stability of the API has been demonstrated	Recommended labelling statement <sup>a</sup>
25 °C/60% RH (long-term) 40 °C/75% RH (accelerated)	“Do not store above 25 °C”
25 °C/60% RH (long-term) 30 °C/65% RH (intermediate, failure during accelerated stability studies)	“Do not store above 25 °C” <sup>b</sup>
30 °C/65% RH (long-term) 40 °C/75% RH (accelerated)	“Do not store above 30 °C” <sup>b</sup>
30 °C/75% RH (long-term) 40 °C/75% RH (accelerated)	“Do not store above 30 °C”
5 °C ± 3 °C	“Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C)”
-20 °C ± 5 °C	“Store in freezer”

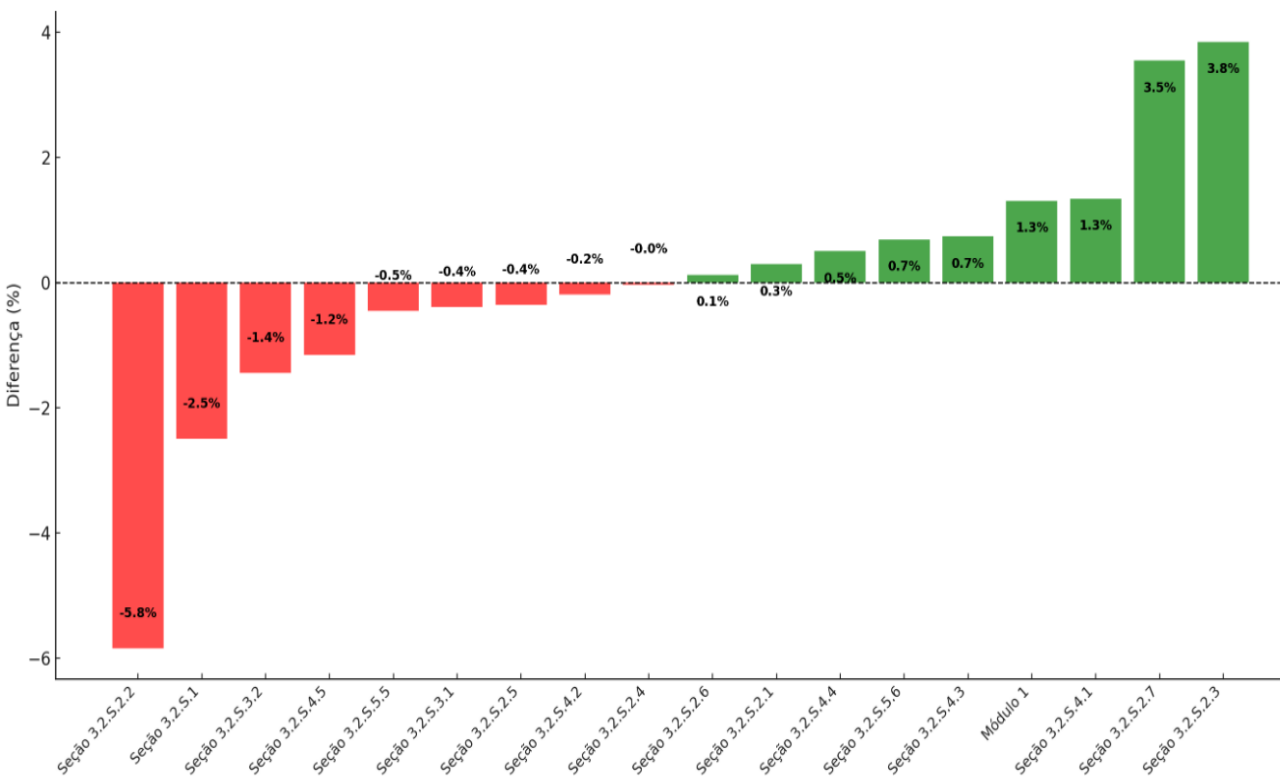
<sup>a</sup> During storage, shipment and distribution of the API, the current *Good trade and distribution practices (GTDP)* for pharmaceutical starting materials are to be observed (1). Details on storage and labelling requirements can be found in *WHO guide to good storage practices for pharmaceuticals* (2).

<sup>b</sup> “Protect from moisture” should be added as applicable.

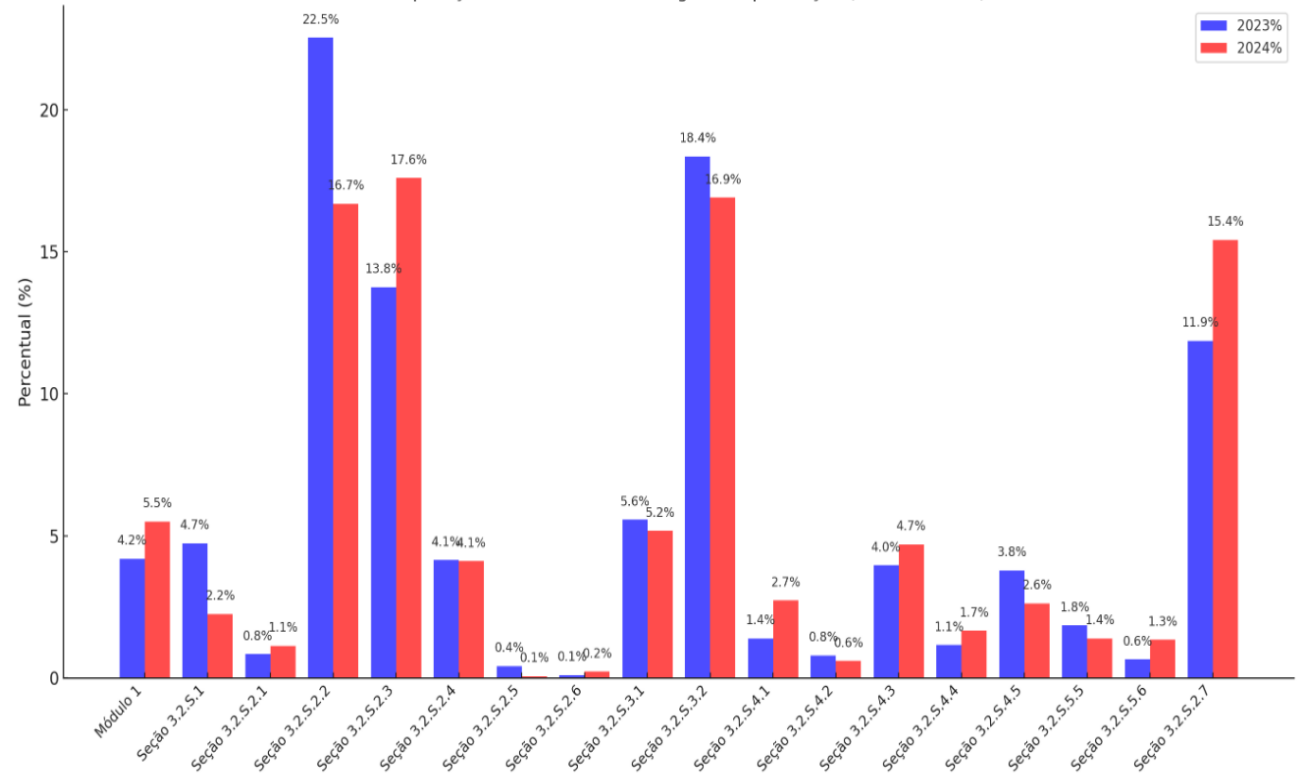
# Principais Itens de Exigência

# Itens de exigência por seção: 2023 x 2024

Diferença no Percentual de Exigências por Seção (2024 - 2023)

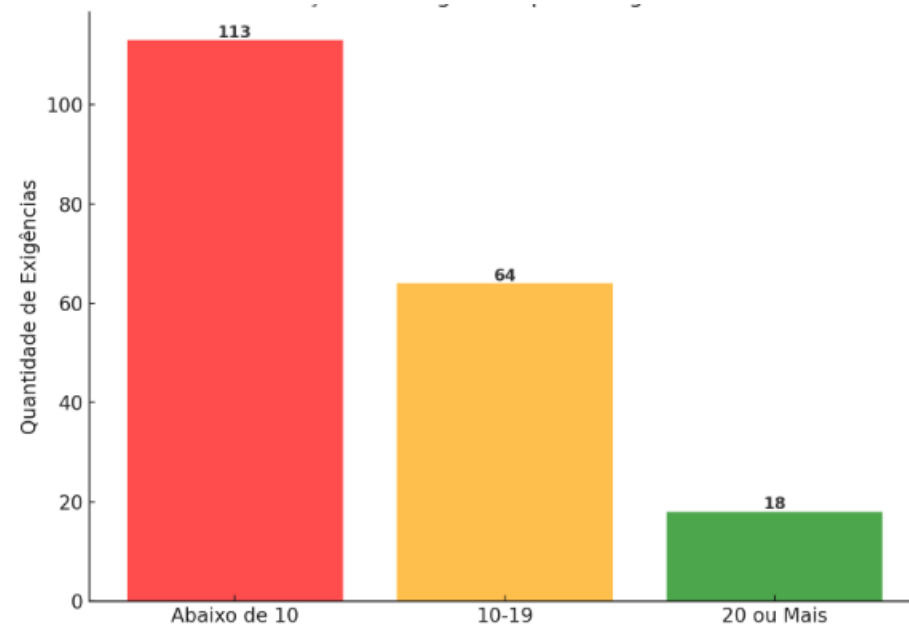
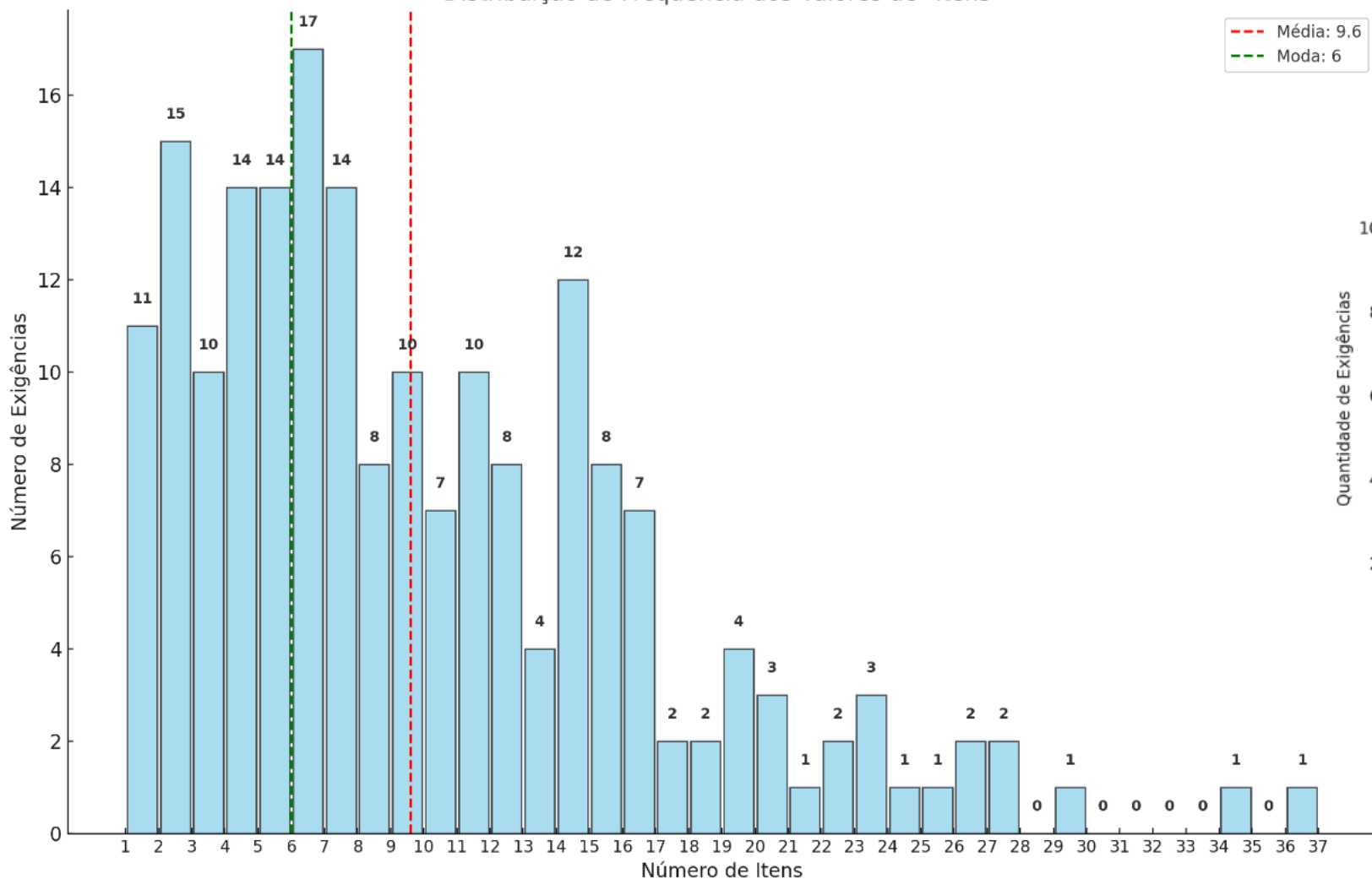


Comparação do Percentual de Exigências por Seção (2023 vs 2024)

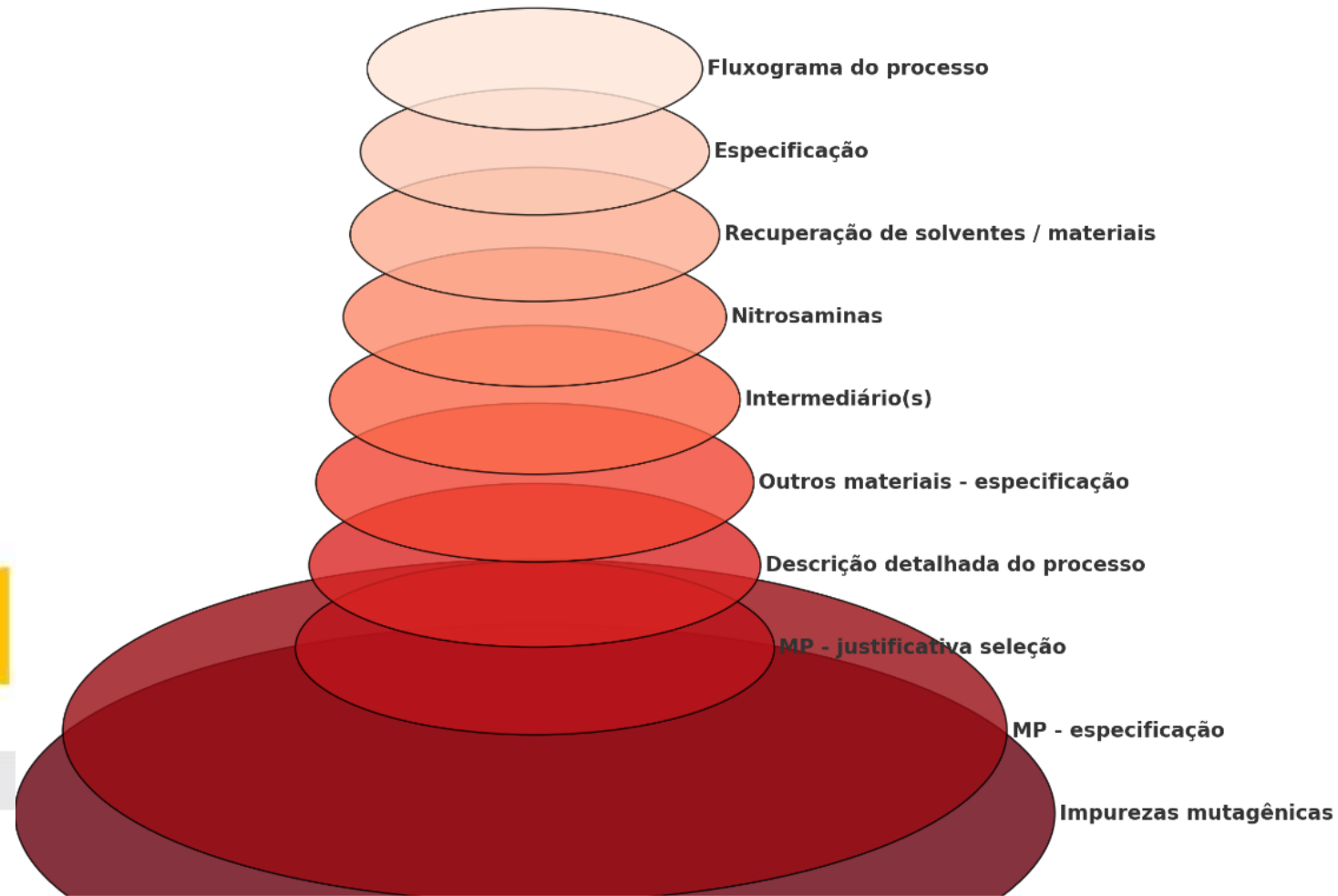


# Itens de exigência por notificação

Distribuição de Frequência dos Valores de "itens"



# Itens de Exigência – Maiores relevâncias



# Triagem

# Triagem

- Realizada desde o início
- Baseado na RDC 204/2005

*II - não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber.*

*Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.*

RDC  
204/2005

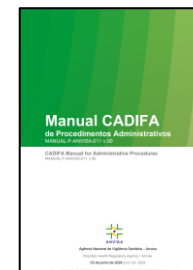


# Triagem

- Previsto no Manual CADIFA

*Se o peticionamento não estiver instruído com a documentação exigida pela Resolução – RDC nº 359/2020, a petição será indeferida na avaliação preliminar sem análise adicional (não administrativa)*

*If the submission is not provided with documentation required by Resolution - RDC nº 359/2020, the submission will be rejected during screening (preliminary evaluation for completeness).*



# Triagem: indeferimento sumário

## Módulo 1 – RDC 359/2020

Art. 9º. O Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) deve conter os seguintes documentos administrativos:

I - formulário de IFA preenchido e declarações em que constarão as responsabilidades do detentor do DIFA com a ANVISA e com o solicitante ou detentor de registro do medicamento; e

II - avaliação do detentor do DIFA quanto ao risco de transmissão de encefalopatia espongiforme transmissível ou, quando aplicável, declaração de que não se utilizam matérias-primas de origem humana ou animal.

ITEM OBRIGATÓRIO  
INDEFERIMENTO SUMÁRIO

 **ANVISA**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ausência de documentos administrativos (módulo 1),  
requeridos no art. 9º, incisos I e II, da [RDC 359/2020](#)

Ausência da parte restrita (restricted part - RP) do DIFA

## Módulo 3 – RDC 359/2020

Art. 10. As seções da documentação de qualidade do DIFA devem ser estruturadas conforme o módulo de qualidade do insumo farmacêutico ativo (3.2.S) do Guia para Organização do Documento Técnico Comum (CTD) para Registro e Pós-registro de Medicamentos emitido pela ANVISA.

§ 1º Quando houver restrição de confidencialidade entre o detentor do DIFA e o solicitante do registro do medicamento, a documentação de qualidade deve ser dividida em parte aberta e parte restrita, conforme tabela do Anexo III desta Resolução.

§ 2º A parte aberta deve conter informações suficientes para permitir ao solicitante/detentor do registro do medicamento avaliar a qualidade e a adequabilidade para a fabricação do medicamento

ITEM OBRIGATÓRIO  
INDEFERIMENTO SUMÁRIO

 **ANVISA**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

# Triagem: indeferimento sumário

Ausência de alguma das seções da documentação de qualidade do DIFA (módulo 3).

Submissão de documentação com restrição de confidencialidade para o detentor do DIFA, como por exemplo a referente a fabricação de um intermediário (exceção “Uso de CADIFA por outra CADIFA”).

Rota de síntese do IFA com nenhuma etapa de transformação química ou apenas uma sem justificativa, portanto, não apresentando definição adequada do material de partida, não cumprindo com as diretrizes do guia [ICH Q11](#) e, conseqüentemente, com o art. 11, inciso X, e art. 18 da [RDC 359/2020](#).

**\*Etapas de salificação ou conversão de sal em base livre, resolução enantiomérica, neutralização, cristalização, purificação, mistura, moagem, micronização ou esterilização não são consideradas etapas de transformação química no contexto do guia ICH Q11.**

Ausência (na seção 3.2.S.2.2 - parte restrita) de narrativa sequencial do processo de fabricação do IFA, em desacordo com o art.19 da [RDC 359/2020](#).

# Triagem: indeferimento sumário

Ausência (na seção 3.2.S.2.3) da definição do material de partida ou de informações sobre sua seleção, 96 procedência, obtenção e controle de qualidade, em desacordo com o art. 31 da RDC 359/2020.

Ausência (na seção 3.2.S.3.2) de discussão sobre controle de impurezas elementares (com ou sem sumário de análise de risco - SAR), em desacordo com o disposto no art. 41, § 1º, e anexo I da RDC 359/2020.

Ausência (na seção 3.2.S.3.2) de discussão sobre controle de impurezas mutagênicas, em desacordo com o disposto no art. 41, § 1º, da RDC 359/2020.  
Exceto para IFAs fora do escopo do guia ICH M7.

# Pergunta- Associação

Quais são os critérios e modo de avaliação utilizados pela COIFA para a chamada “triagem”? Conforme mencionado pela ANVISA, em ofícios de indeferimentos, essa atividade tem como foco verificar se o DIFA submetido possui toda informação necessária para permitir uma posterior revisão técnico-científica. A motivação da pergunta é porque a RDC 359/2020 é extremamente detalhada, com vários itens técnicos e não é elencada em forma de checklist (por exemplo, como para uma submissão de dossiê de registro de medicamento). Dessa forma, se faz necessário informar o setor quais informações são verificadas e como essas verificações são realizadas. Uma vez que alguns pontos podem não estar presentes no DIFA por questões técnicas específicas e que em uma avaliação de triagem o técnico responsável pode não se aprofundar no conteúdo do DIFA (exemplo, não está presente especificação do intermediário, pois, o processo de fabricação é contínuo).

RDC 204/2005.

# Pergunta- Associação

**Sobre o procedimento de triagem, ao invés da ANVISA emitir um ofício de indeferimento diretamente, não seria melhor enviar um ofício solicitando o ajuste da documentação em um prazo curto (por exemplo, 10 dias) para que o DIFA tenha as seções revisadas e aditadas?**

Quando é verificada necessidade de complementação, é solicitado por Ofício.



# Fluxos de Análise

# Pergunta- Associação

**Existe alguma previsão de melhorias nas avaliações de CADIFA e IFA que viabilize a aprovação mais célere de medicamentos?**

**As aprovações de registro de medicamento estão demorando por conta da aprovação de CADIFA e de CBPF de IFA. Teriam uma previsão para melhoria das avaliações de CADIFA e IFA e desta forma não atrasar a aprovação do medicamento?**

**De acordo com o Resultados e Planejamento da GGMed de 2023 e Resultados de 2023 ([https://www.gov.br/Anvisa/pt-br/assuntos/noticias- Anvisa/2024/RelatoriodeGestaoGGMED\\_2023.pdf](https://www.gov.br/Anvisa/pt-br/assuntos/noticias-Anvisa/2024/RelatoriodeGestaoGGMED_2023.pdf)), o Tempo para finalizar o passivo, dobrando a saída e mantendo o número de entradas de 2023 seria de 4,4 anos para CADIFA ASSOCIADA (EXCLUINDO SOBRESTADAS). Atualmente (21/10/2024), as filas de Registro - Notificação do Processo da CADIFA e Pós-Registro - Notificação do Processo da CADIFA possuem como primeiro lugar nas filas expedientes datando de Junho/2022 (2 anos e 4 meses) e Outubro/2021 (3 anos), respectivamente. Baseado nesses dados, pode-se inferir que o tempo de análise desta COIFA impacta diretamente na aprovação de registro e pós-registro, inclusive condicional, relacionados a IFA de medicamentos sintéticos. Considerando o cenário acima, qual é a estratégia da área?**



# Pergunta- Associação

**Quais as tratativas que a COIFA planeja adotar visando número de solicitação de CADIFA que estão na Fila? Há algum planejamento para a diminuição do tempo de concessão de CADIFA?**

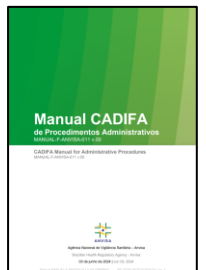
**Quando a Anvisa atualizará o Guia da CADIFA com os pontos levantados no último seminário CADIFA?**

# Pergunta- Associação

**Existe alguma previsão de melhorias nas avaliações de CADIFA e IFA que viabilize a aprovação mais célere de medicamentos?**

**As aprovações de registro de medicamento estão demorando por conta da aprovação de CADIFA e de CBPF de IFA. Teriam uma previsão para melhoria das avaliações de CADIFA e IFA e desta forma não atrasar a aprovação do medicamento?**

- Aproveitamento de análise interno (ex. DIFA semelhante, Uso de CADIFA por outra CADIFA)
- Aproveitamento de análise externo (ex. Procedimento otimizado de análise - IN 289/2023)



# Pergunta- Associação

**Quando um DIFA de determinado fabricante apresenta apenas a etapa de transformação da base em um sal em sua rota de síntese, mas a base (considerada material de partida no DIFA) também é comercializada como IFA final, como devem ser conduzidas as tratativas para vincular a CADIFA da base dentro da CADIFA do sal?**

**Essa orientação tem sido uma alternativa à redefinição do material de partida, quando esse se trata de um insumo comercializado como IFA final, no entanto, não há formalização dessa possibilidade.**

**No último seminário que ocorreu em 2023, a Anvisa apresentou alguns pontos que estavam sendo trabalhados pela COIFA, entre eles a possibilidade de solicitação de CADIFA a partir de outra CADIFA. A Agência já aceita esta possibilidade?**

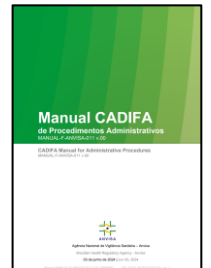
# Uso de CADIFA por outra CADIFA

## 12274 - CADIFA - Notificação do Processo da CADIFA:

- Carta do detentor da CADIFA primária, em nome do solicitante de CADIFA secundária, com o número de referência da CADIFA primária, autorizando o uso da CADIFA primária como parte da análise da solicitação de CADIFA secundária; ou

caso o detentor da CADIFA primária já disponha de CADIFA válida, o solicitante de CADIFA secundária deve apresentar cópia da CADIFA primária, com a declaração de acesso preenchida pelo detentor da CADIFA primária em nome do solicitante da CADIFA secundária; e

- Quando houver restrição de confidencialidade, declaração do solicitante de CADIFA secundária de que tem posse da parte aberta do DIFA da CADIFA primária.

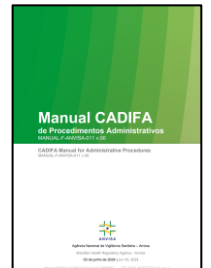


# Uso de CADIFA por outra CADIFA

(continuação)

Quando o IFA da CADIFA primária for material de partida da solicitação de CADIFA secundária, devem ser informados na Subseção Controle de Matérias-primas (3.2.S.2.3):

- razão social e endereço do(s) fabricante(s) do IFA da CADIFA primária;
- especificação completa aprovada do IFA da CADIFA primária como especificação de liberação do material de partida correspondente no DIFA da CADIFA secundária para utilização na fabricação do IFA.

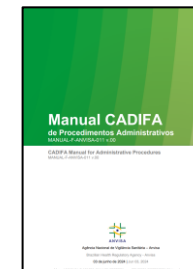


# Uso de CADIFA por outra CADIFA

(continuação)

Quando o IFA da CADIFA primária for referenciado como intermediário da solicitação de CADIFA secundária, devem ser informados:

- na Subseção Fabricante(s) (3.2.S.2.1), razão social, endereço e responsabilidade dos fabricantes da CADIFA primária.
- na Subseção Controle de Etapas Críticas e Intermediários (3.2.S.2.4), a especificação completa aprovada do IFA da CADIFA primária como especificação de liberação do intermediário correspondente no DIFA da CADIFA secundária para utilização na fabricação do IFA.



# Pergunta- Associação

Com a publicação da IN nº 289/2024, que define critérios para o procedimento otimizado de análise de CADIFA, solicitamos esclarecimentos à Anvisa sobre o seguinte caso:

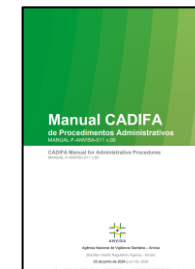
Considerando que o fabricante "ABCD" submeteu uma CADIFA para o IFA "XPTO", produzido no Brasil e seguindo a especificação USP. A documentação entregue inclui informações sobre a rota de síntese, localização, processo de fabricação, especificação de materiais e controle de impurezas, semelhante ao DMF aprovado na EP, sendo a única diferença entre os DIFAs USP e EP relacionada a especificações e métodos de análise dos compêndios USP e EP.

Diante disso, gostaríamos de confirmar se, ao validarmos a equivalência do IFA com diferença apenas nas especificações de liberação (USP e EP), o detentor do DIFA estaria apto a seguir com o procedimento otimizado de CADIFA?

# Procedimento Otimizado de Análise (IN 289/2024)

## 12283 - CADIFA - Solicitação do procedimento otimizado de análise

- 1) Cópia preenchida do **Checklist for assessment of eligibility for the optimized analysis procedure of CADIFA applications (Annex III of in 289/2024)** e, quando houver diferença entre os dossiês, Anexo 8 do Formulário de Peticionamento;
- 2) Comprovante de regularização concedida pela AREE, vigente no momento do peticionamento (CEP ou CPQ); e
- 3) Relatório contendo a avaliação da documentação demonstrando que o IFA objeto da solicitação de CADIFA possui características essenciais equivalentes às aprovadas pela AREE. O relatório deve discutir se as características essenciais do IFA do dossiê aprovado pela AREE e do DIFA submetido na Anvisa são essencialmente as mesmas, principalmente quando houver diferenças entre os dossiês.

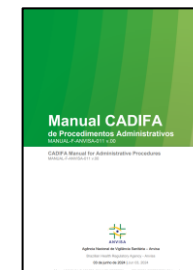




# Procedimento Otimizado de Análise (IN 289/2024)

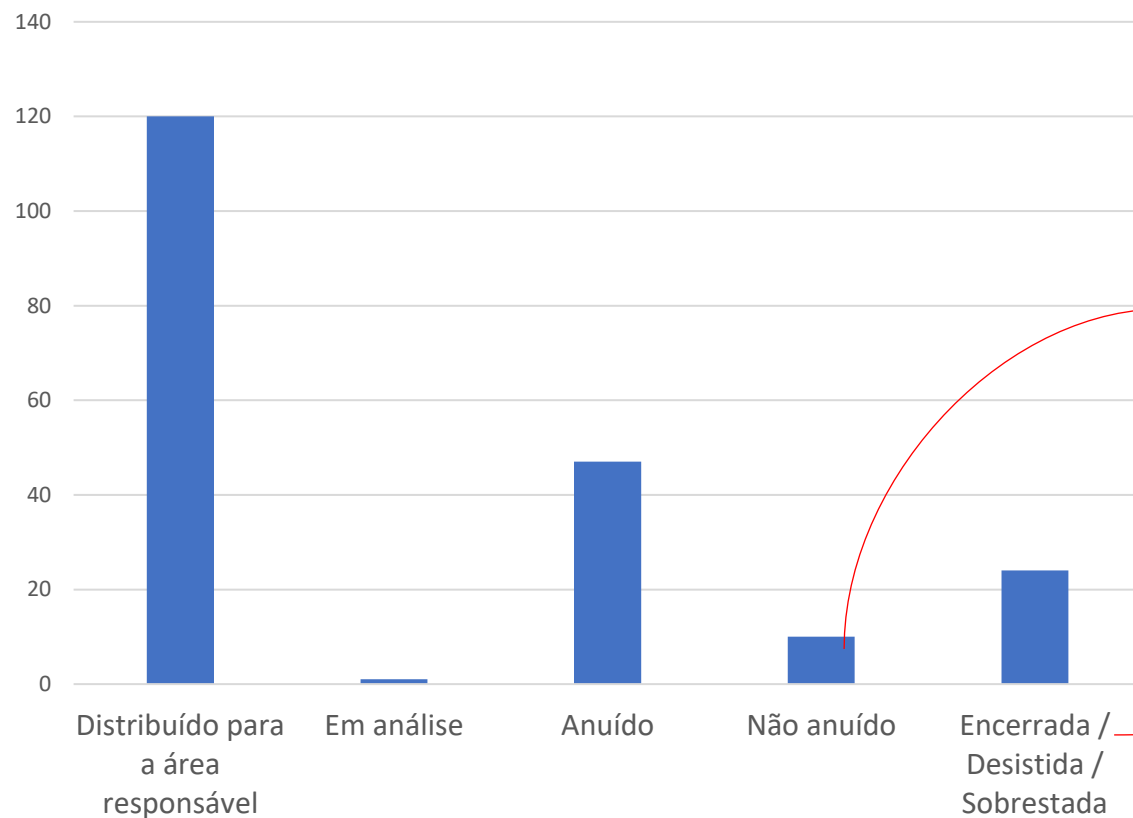
## 12283 - CADIFA - Solicitação do procedimento otimizado de análise

O **Checklist for assessment of eligibility for the optimized analysis procedure of CADIFA applications (Annex III of in 289/2024)** deve estar assinado e concluir que o DIFA apresentado na solicitação de CADIFA é passível de análise pelo procedimento otimizado, ou seja, que o IFA aprovado na AREE possui o mesmo grau de qualidade do IFA da solicitação de CADIFA. Ainda, deve dizer se o DIFA é idêntico ao dossiê aprovado pela AREE ou se possui diferenças aceitáveis para o procedimento otimizado e se atende aos guias internacionais de qualidade adotados pela Anvisa (art. 11 da RDC 359/020).



# Procedimento Otimizado de Análise (IN 289/2024)

Situação - Aditamento



- **Diferenças significativas** (rota de síntese, especificação)
- **AREE não listada**

- **Não anuência da petição principal**
- **Repetida**
- **Não interesse da empresa**
- **Após início da análise**
- **Aproveitamento de análise interno**

# Pergunta- Associação

Referente ao tema de Reliance:

- (i) Como é realizada a análise pela Anvisa do DIFA, passível do procedimento otimizado? Como o CEP é utilizado para otimizar a análise e qual é o foco da revisão do DIFA pela Anvisa?**
- (ii) Quais são os motivos de exigência?**
- (iii) Qual está sendo o ganho de tempo de análise de um dossiê que entra por essa via vs. via ordinária? Por exemplo, a empresa possui um caso de um parceiro (fabricante do IFA) que entrou por essa via. Ele é um IFA bem estabelecido com CEP, contudo já foram emitidas duas exigências.**

# Pergunta- Associação

**Rota de síntese n-1 vem sendo motivo de indeferimento sumário no pedido de CADIFA. Caso o fabricante apresente rota de síntese n-1 e CEP aprovado, gostaríamos de entender se a Anvisa através do reliance aceitaria a submissão de pedido de CADIFA com rota n-1, considerando a aprovação pelo CEP.**

# Pergunta- Associação

A IN n. 289/2024 prevê apenas a OMS e EDQM como Autoridades Regulatórias aplicáveis para o procedimento de *reliance* para IFAs, porém, principalmente para IFAs inéditos, muitas vezes só há disponível a avaliação por autoridades como FDA e EMA, inviabilizando a aplicação do processo de *reliance* para a CADIFA, mesmo que tenha sido aplicado para o medicamento (na parte avaliada pela GQMED). Mediante o impacto positivo que o aceite de outras autoridades teria, em termos de tempos de análise (tendo em vista a longa fila de CADIFAs aguardando análise), está sendo avaliada alguma forma de permitir a análise pelo procedimento otimizado para a parte do IFA de dossiês que já tenham sido avaliados e aprovados por outras autoridades?

Sim, já está sendo realizado contato com outras autoridades nesse sentido, mas ainda não tivemos resposta.

# Pergunta- Associação

**Levando em consideração IFA's com monografias diferentes, como EP e USP, se o fabricante já possui uma CADIFA emitida para o grau USP e também fabrica o mesmo IFA com grau EP, utilizando a mesma rota e processo de fabricação, e com base nas orientações do item 3.6.11 da RDC 73/2016, que estabelece as condições para não haver impacto no perfil de impurezas, seria possível submeter um DIFA semelhante para o material EP, desde que o mesmo atenda aos critérios estabelecidos no item 3.6.11 do P&R?**

# DIFA Semelhante

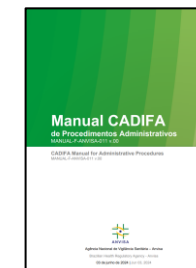
## 12360 - CADIFA - DIFA semelhante | Similar DIFA:

FP: mencionar que o peticionamento envolve a submissão de um DIFA Semelhante no campo 1.1.2, o DIFA original no campo 1.1.3 e o complemento no 1.2.1.

Tabela Comparativa (Anexo 8 do FP): evidenciar as diferenças entre os DIFAs, sendo, portanto, um documento determinante para facilitar e agilizar a análise . Colocar orientação de protocolo do aditamento: 12360 - CADIFA - DIFA semelhante | Similar DIFA

Espera-se que algumas condições sejam atendidas em ambas as solicitações:

- O nome e número DCB e número CAS sejam o mesmo;
- O IFA seja obtido da mesma forma (ex. extração vegetal, síntese química, fermentação clássica ou semissíntese);
- O detentor do DIFA seja o mesmo (ou do mesmo grupo); e
- O(s) fabricantes(s) seja(m) o(s) mesmo(s).

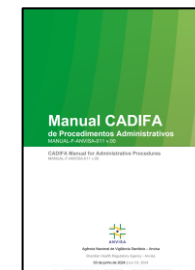


# DIFA Semelhante

## 12360 - CADIFA - DIFA semelhante | Similar DIFA:

A documentação técnica deve ser completa e de acordo com os procedimentos vigentes, não importando qual informação foi submetida no DIFA original. O DIFA semelhante deve estar em conformidade, quando aplicável, com os requerimentos técnicos vigentes, como o ICH Q11, ICH M7 e Anexo I da Resolução – RDC nº 359/2020.

Ambos DIFAs deverão ter o seu ciclo de vida mantido individualmente, conforme requisitos da Resolução – RDC nº 359/2020.





# Mudança do DIFA

# **Pergunta- Associação**

**Dessa forma, gostaríamos de entender qual a expectativa do COIFA em relação ao prazo e procedimentos para emissão da CADIFA revisada após a notificação das alterações pelo fabricante do IFA.**

**A CADIFA possui informações como descrição da razão social, endereço, especificação, embalagem, prazo de reteste/validade e condições de armazenamento. Contudo, conforme RDC nº 359/2020, mudanças desse escopo podem ser enquadradas como mudanças menores de notificação anual ou individual , com implementação imediata. Gostaríamos de entender os prazos para emissão da CADIFA revisada.**

A COIFA pretende iniciar a análise das mudanças no prazo de 60 dias para as mudanças menores e 180 dias para as mudanças maiores.

# Pergunta- Associação

**A CADIFA possui informações como descrição da razão social, endereço, especificação, embalagem, prazo de reteste/validade e condições de armazenamento. Contudo, conforme RDC 359/2020, mudanças desse escopo podem ser enquadradas como mudanças menores de notificação anual ou individual, com implementação imediata. Gostaríamos de entender os prazos para emissão da CADIFA revisada.**

Essas mudanças são analisadas assim que possível.



# Pergunta- Associação

**Se o fabricante do IFA, com a CADIFA aprovada pela ANVISA, realizar uma alteração pós-registro de natureza menor (implementação imediata ou notificação anual), ele deverá enquadrar as mudanças conforme a RDC 359/2020 e enviar diretamente à ANVISA os documentos comprobatórios exigidos pela resolução. No caso de o fabricante do medicamento identificar um enquadramento incorreto realizado pelo fabricante do IFA e solicitar a devida correção, será possível que o fabricante do IFA retifique os dados já enviados à ANVISA? Como deve ser o procedimento?**

Se antes de a análise iniciar, aditamento. Após, no decorrer da análise.

# Pergunta- Associação

**Sobre enquadramentos por menor como exclusão numa situação que já tenha CADIFA aprovada, o fabricante do IFA não envia nenhum documento, apenas o fabricante do medicamento? Há alguma abordagem diferente em termos de notificação à Agência?**

RDC  
359/2020

Art. 57. § 3º Para mudanças para as quais a coluna "documentos" não está preenchida ou aquelas que se enquadrem no § 2º, a documentação comprobatória deve ser compatível com a natureza e complexidade da mudança, considerando:

I - seções do DIFA diretamente alteradas pela mudança; e

II - seções do DIFA em que se devem incluir provas para suportar a mudança.

# Pergunta- Associação

## 6.2. O que é a mudança “menor por exclusão” e quais documentos devo apresentar?

As mudanças do DIFA não previstas no anexo II devem ser enquadradas como menor (§ 2º, art. 57, Resolução – RDC nº 359/2020) e peticionadas utilizando-se o assunto “11711 - CADIFA - Mudança Menor por Exclusão” para o seu peticionamento. Nesse caso, deve-se avaliar as seções do DIFA alteradas e submetê-las revisadas no Módulo 3 e, caso haja alguma prova comparativa, deve-se submetê-la no Módulo 1 na seção 1.7.4.

P&R RDC  
359/2020

# Pergunta- Associação

Quando é necessário o envio das informações em amarelo do quadro 2.2 da RDC n. 359 (“Informações sobre fornecedores e especificação dos materiais de partida do fabricante de intermediário proposto”)? A lista de documentos vai até o número 5, então não está claro se a informações ainda é requerida pela Anvisa e se é necessária uma atualização do quadro.

Documentos
1. Declaração do detentor do DIFA de que a especificação do IFA não foi alterada.
2. Declaração do detentor do DIFA de que a rota de síntese/processo de fabricação (ou, no caso de IFA obtido de matéria-prima vegetal, quando apropriado, origem geográfica e produção), a especificação e métodos analíticos do intermediário não foram alterados.
3. Lista (razão social e endereço completos) de todos os locais de fabricação aprovados e propostos.
4. Análise de lotes (em formato de tabela) de pelo menos dois lotes (mínimo escala piloto) do IFA fabricado com o intermediário dos fabricantes aprovado e proposto.
5. Declarações de que a fabricação do IFA é realizada de acordo com o DIFA e boas práticas de fabricação e de que o fabricante proposto se dispõe a ser inspecionado (art. 9, inciso I).
Informação sobre os fornecedores e especificação dos materiais de partida do fabricante de intermediário proposto.
*Se as características de qualidade do IFA forem alteradas (ex. propriedades físicas, perfil de impureza) de forma que a sua estabilidade possa ser comprometida, incluir estudos de estabilidade comparativos entre a condição aprovada e proposta.

# Pergunta- Associação

**O quadro 2.6 da RDC n. 359/2020 fala sobre “Mudança de testes e critérios de aceitação de controles em processo utilizados na fabricação do IFA ou de critério de aceitação de material de partida, reagente ou intermediário”. Como devem ser tratadas as mudanças de controle de qualidade em outras matérias primas usadas na síntese do IFA, cujas informações são enviadas na seção 3.2.S.2.3?**

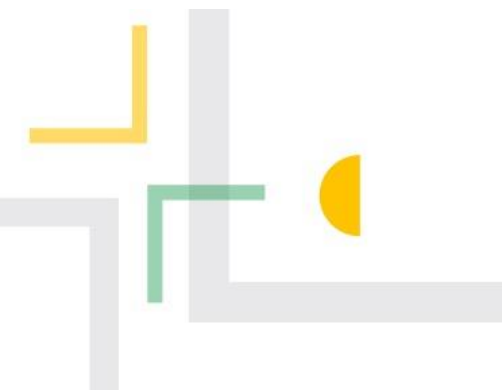
Utiliza-se a mesma tabela.



# Pergunta- Associação

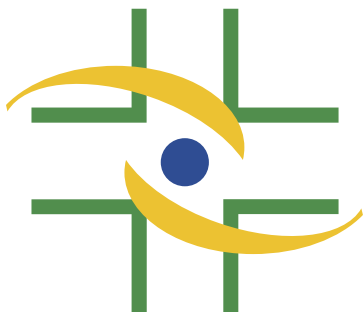
**O que se espera que seja reportado como mudança 2.6.7 “Mudança ou atualização menor de método” da RDC n. 359/2020 uma vez que o quadro 2.6 fala sobre mudanças em testes e critérios de aceitação?**

Mudança de método.





Obrigado!!



**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

