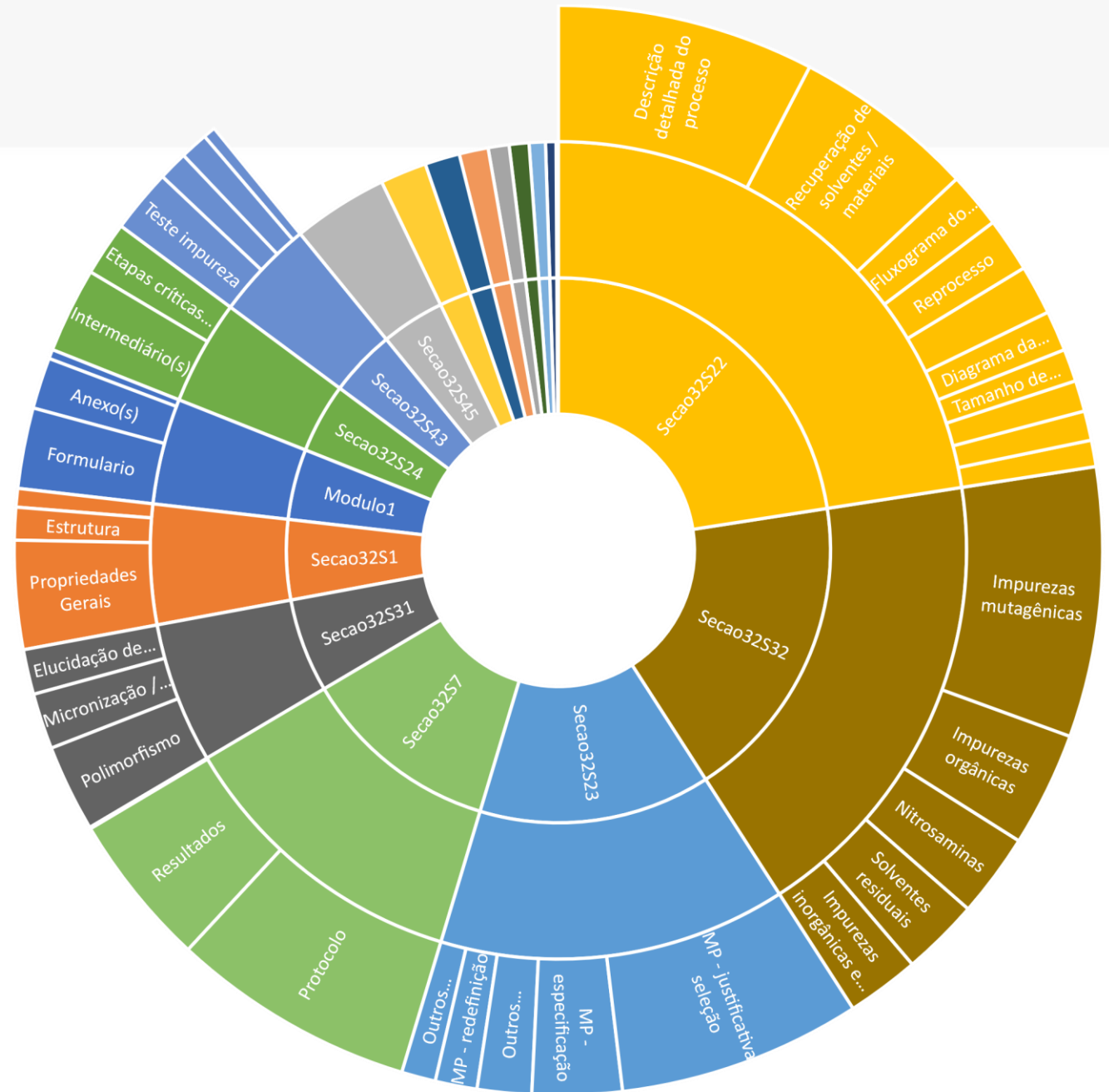


# Agenda

1. Principais itens de exigência
2. Perguntas e respostas – Anvisa
3. Perguntas elaboradas pelas entidades representativas do setor.

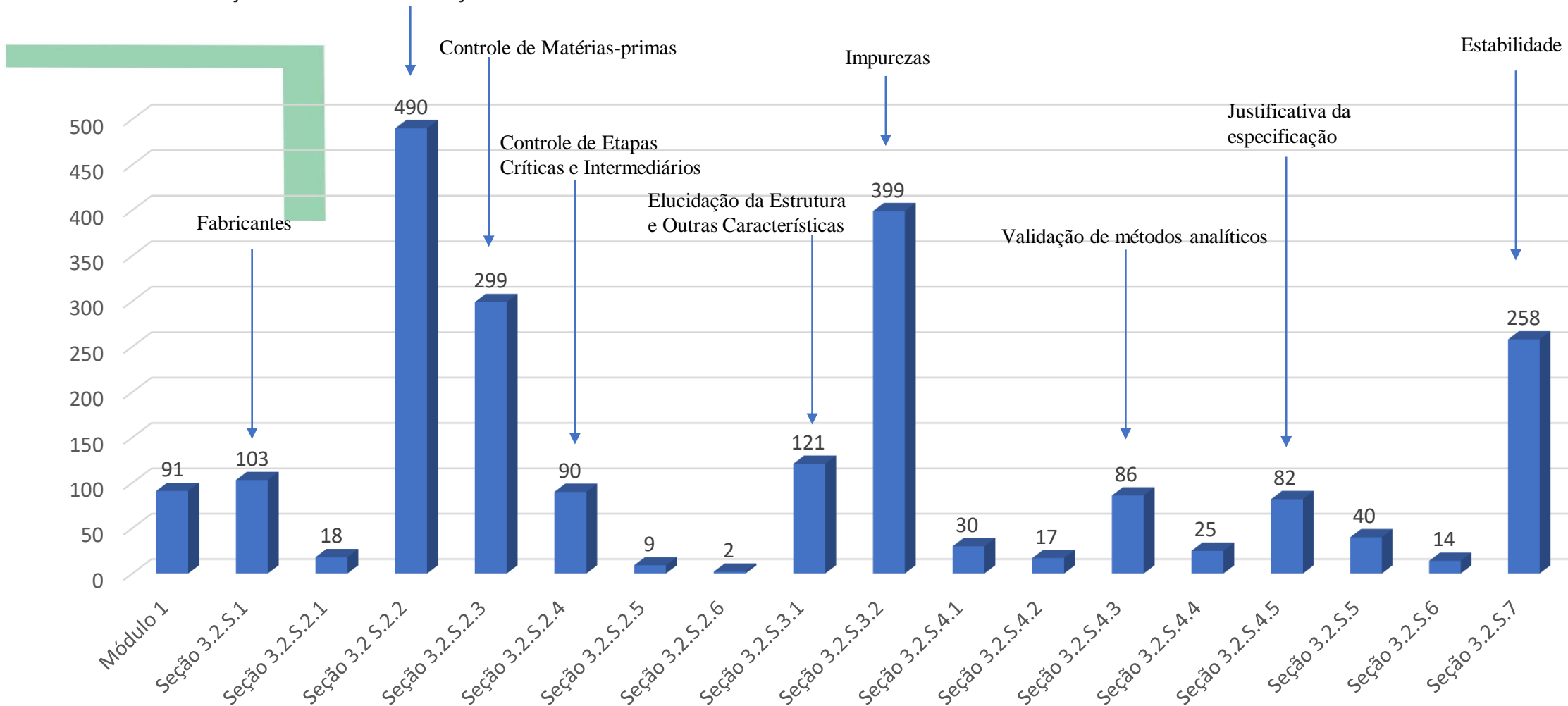
# Principais itens de exigência

# Panorama Geral das Exigências



# Perfil das Exigências, segundo a Seção do DIFA

Descrição do Processo de Fabricação do IFA e dos Controles em Processo

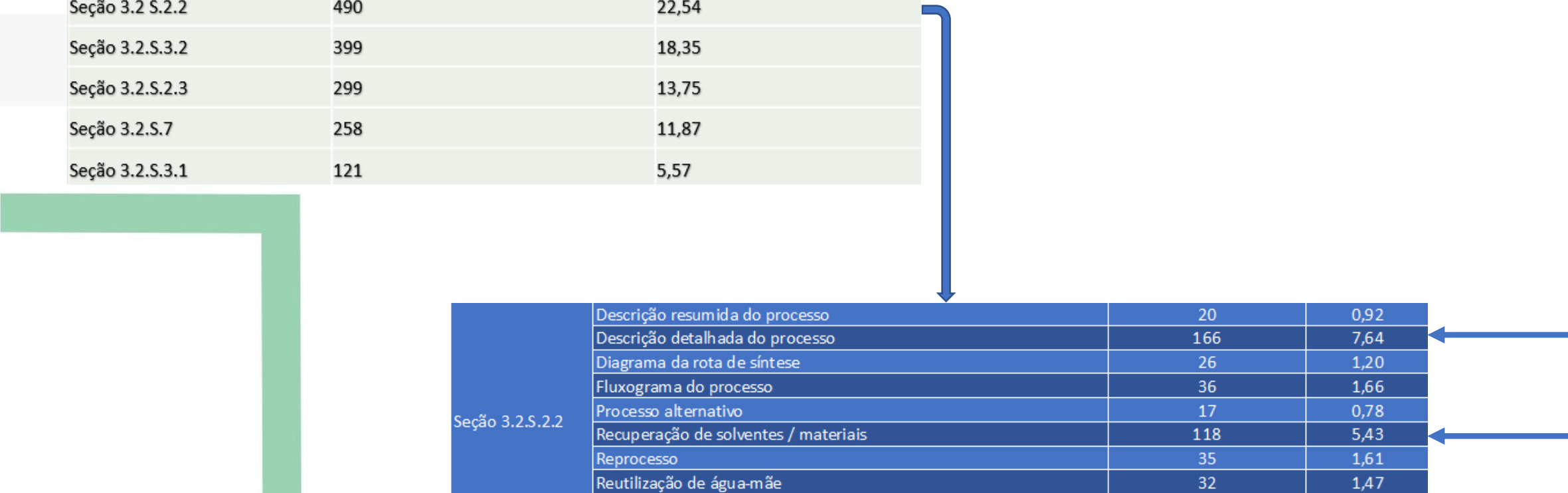


**Número de exigências: frequência  
por seção do DIFA**

| <b>Seção</b>    | <b>Número Exigências</b> | <b>Percentual (%)</b> |
|-----------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>Total</b>    | <b>2174</b>              | <b>100</b>            |
| Seção 3.2.S.2.2 | 490                      | 22,54                 |
| Seção 3.2.S.3.2 | 399                      | 18,35                 |
| Seção 3.2.S.2.3 | 299                      | 13,75                 |
| Seção 3.2.S.7   | 258                      | 11,87                 |
| Seção 3.2.S.3.1 | 121                      | 5,57                  |
| Seção 3.2.S.1   | 103                      | 4,74                  |
| Módulo 1        | 91                       | 4,19                  |
| Seção 3.2.S.2.4 | 90                       | 4,14                  |
| Seção 3.2.S.4.3 | 86                       | 3,96                  |
| Seção 3.2.S.4.5 | 82                       | 3,77                  |
| Seção 3.2.S.5   | 40                       | 1,84                  |
| Seção 3.2.S.4.1 | 30                       | 1,38                  |
| Seção 3.2.S.4.4 | 25                       | 1,15                  |
| Seção 3.2.S.2.1 | 18                       | 0,83                  |
| Seção 3.2.S.4.2 | 17                       | 0,78                  |
| Seção 3.2.S.6   | 14                       | 0,64                  |
| Seção 3.2.S.2.5 | 9                        | 0,41                  |
| Seção 3.2.S.2.6 | 2                        | 0,09                  |

## Número de exigências: frequência por seção do DIFA

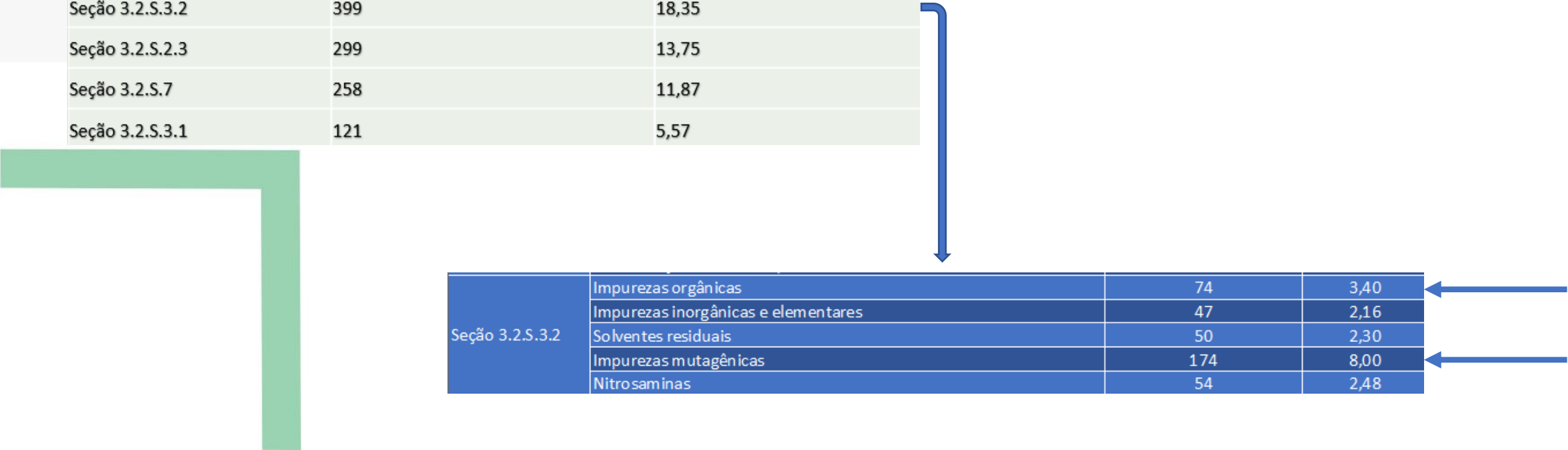
| Seção           | Número Exigências | Percentual (%) |
|-----------------|-------------------|----------------|
| <b>Total</b>    | <b>2174</b>       | <b>100</b>     |
| Seção 3.2.S.2.2 | 490               | 22,54          |
| Seção 3.2.S.3.2 | 399               | 18,35          |
| Seção 3.2.S.2.3 | 299               | 13,75          |
| Seção 3.2.S.7   | 258               | 11,87          |
| Seção 3.2.S.3.1 | 121               | 5,57           |



|                 |                                      |     |      |
|-----------------|--------------------------------------|-----|------|
| Seção 3.2.S.2.2 | Descrição resumida do processo       | 20  | 0,92 |
|                 | Descrição detalhada do processo      | 166 | 7,64 |
|                 | Diagrama da rota de síntese          | 26  | 1,20 |
|                 | Fluxograma do processo               | 36  | 1,66 |
|                 | Processo alternativo                 | 17  | 0,78 |
|                 | Recuperação de solventes / materiais | 118 | 5,43 |
|                 | Reprocesso                           | 35  | 1,61 |
|                 | Reutilização de água-mãe             | 32  | 1,47 |
|                 | Etapas de Micronização               | 19  | 0,87 |
|                 | Tamanho de lote / Rendimento         | 21  | 0,97 |

## Número de exigências: frequência por seção do DIFA

| Seção           | Número Exigências | Percentual (%) |
|-----------------|-------------------|----------------|
| <b>Total</b>    | <b>2174</b>       | <b>100</b>     |
| Seção 3.2 S.2.2 | 490               | 22,54          |
| Seção 3.2.S.3.2 | 399               | 18,35          |
| Seção 3.2.S.2.3 | 299               | 13,75          |
| Seção 3.2.S.7   | 258               | 11,87          |
| Seção 3.2.S.3.1 | 121               | 5,57           |



|                 |                                     |     |      |
|-----------------|-------------------------------------|-----|------|
| Seção 3.2.S.3.2 | Impurezas orgânicas                 | 74  | 3,40 |
|                 | Impurezas inorgânicas e elementares | 47  | 2,16 |
|                 | Solventes residuais                 | 50  | 2,30 |
|                 | Impurezas mutagênicas               | 174 | 8,00 |
|                 | Nitrosaminas                        | 54  | 2,48 |

## Número de exigências: frequência por seção do DIFA

| Seção           | Número Exigências | Percentual (%) |
|-----------------|-------------------|----------------|
| <b>Total</b>    | <b>2174</b>       | <b>100</b>     |
| Seção 3.2 S.2.2 | 490               | 22,54          |
| Seção 3.2.S.3.2 | 399               | 18,35          |
| Seção 3.2.S.2.3 | 299               | 13,75          |
| Seção 3.2.S.7   | 258               | 11,87          |
| Seção 3.2.S.3.1 | 121               | 5,57           |



|                 |                                  |     |      |
|-----------------|----------------------------------|-----|------|
| Seção 3.2.S.2.3 | MP - justificativa seleção       | 157 | 7,22 |
|                 | MP - especificação               | 58  | 2,67 |
|                 | MP - redefinição                 | 27  | 1,24 |
|                 | Outros materiais - lista         | 22  | 1,01 |
|                 | Outros materiais - especificação | 35  | 1,61 |





## Número de exigências: frequência por seção do DIFA

| Seção           | Número Exigências | Percentual (%) |
|-----------------|-------------------|----------------|
| <b>Total</b>    | <b>2174</b>       | <b>100</b>     |
| Seção 3.2 S.2.2 | 490               | 22,54          |
| Seção 3.2.S.3.2 | 399               | 18,35          |
| Seção 3.2.S.2.3 | 299               | 13,75          |
| Seção 3.2.S.7   | 258               | 11,87          |
| Seção 3.2.S.3.1 | 121               | 5,57           |



|               |                 |     |      |   |
|---------------|-----------------|-----|------|---|
| Seção 3.2.S.7 | Seção 3.2.S.7.1 | 158 | 7,27 | ← |
|               | Seção 3.2.S.7.2 | 1   | 0,05 |   |
|               | Seção 3.2.S.7.3 | 99  | 4,55 | ← |

## Número de exigências: frequência por seção do DIFA

| Seção           | Número Exigências | Percentual (%) |
|-----------------|-------------------|----------------|
| <b>Total</b>    | <b>2174</b>       | <b>100</b>     |
| Seção 3.2 S.2.2 | 490               | 22,54          |
| Seção 3.2.S.3.2 | 399               | 18,35          |
| Seção 3.2.S.2.3 | 299               | 13,75          |
| Seção 3.2.S.7   | 258               | 11,87          |
| Seção 3.2.S.3.1 | 121               | 5,57           |



|                 |                                  |    |      |
|-----------------|----------------------------------|----|------|
| Seção 3.2.S.3.1 | Elucidação de estrutura          | 29 | 1,33 |
|                 | Polimorfismo                     | 56 | 2,58 |
|                 | Micronização / tamanho partícula | 36 | 1,66 |





# Perguntas & respostas

Anvisa

# ***Rota de síntese substancialmente diferente***

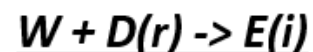
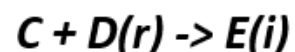
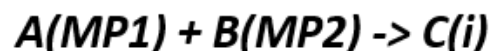
*Pergunta:*

*Considerando a RDC 359/2020, o que a Anvisa considera como uma “rota de síntese ou condição substancialmente diferente”?*

# Rota de síntese substancialmente diferente

Resposta:

*Consideram-se processos substancialmente diferentes de síntese de um mesmo IFA os processos com: Intermediários de síntese diferentes ou Rotas de obtenção ou esquemas reacionais diferentes*



*Processos cujas diferenças são capazes de levar a impacto no perfil de impurezas.*

# ***Rota de síntese substancialmente diferente***

***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).

# ***Rota de síntese substancialmente diferente***

**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.

# ***IFA em associação com outro material***



*Pergunta:*

*É possível solicitar CADIFA para IFA em associação com outro material?*



# ***IFA em associação com outro material***

## **Resposta:**

**Sim, é possível.** A empresa pode solicitar CADIFA para uma mistura IFA-associação nos seguintes casos:

- Quando houver uma elevada interação com a síntese do IFA
  - A formação da associação ocorre antes da substância isolada, podendo ocorrer paralelamente à etapa de síntese ou salificação/purificação/cristalização;
- Quando a associação for descrita em uma monografia farmacopeica reconhecida pela Anvisa;
- Quando for imprescindível para a estabilidade ou segurança do IFA.

## ***IFA em associação com outro material***

***Em todos os casos, a associação somente pode constituir um DIFA e, portanto, ser objeto de solicitação de CADIFA, quando ocorrer na mesma unidade fabril do IFA.***

***Caso as condições acima sejam atendidas, será necessário vincular apenas a CADIFA da associação IFA-Excipiente. Caso contrário, a mistura será, um produto intermediário***

# ***Teste em laboratório terceirizado***



*Pergunta:*

*O teste de distribuição do tamanho de partículas é executado em laboratório terceirizado, este laboratório deverá estar descrito na seção 3.2.S.2.1 do DIFA?*

# ***Teste em laboratório terceirizado***



**Resposta:**

**Sim.**

**Conforme presente no Art. 17. da RDC 359/2020, devem-se incluir as unidades responsáveis pelo controle de qualidade, quando essas etapas forem realizadas sob responsabilidade do detentor do DIFA, bem como empresas contratadas.**

# ***Narrativa sequencial do processo de fabricação***



*Pergunta:*

*Qual a expectativa da agência para provimento da narrativa sequencial do processo na seção 3.2.S.2.2?*

# ***Narrativa sequencial do processo de fabricação***

## **Resposta:**

A narrativa sequencial do processo de fabricação deve ser provida de ***forma clara***, a descrição deve ser ***inteligível***, permitindo uma ***compreensão clara da sequência de operações unitárias*** (agitação, mistura, reação, centrifugação destilação, secagem etc.) e **deve incluir:**

- a) Parâmetros de processo,***
- b) Quantidades ou faixas de matérias-primas utilizados na fabricação de lotes de escala industrial,***
- c) Condições de operação (por exemplo: temperatura, pressão, pH, tempo, fluxo, etc.).***
- d) Não se devem utilizar expressões vagas como “reduzir a temperatura”, “manter sob agitação por algum tempo”.***
- e) Identificação de etapas críticas e dos controles em processo.***
- f) Informações de tamanho de lote e rendimento das etapas do processo.***

# ***Narrativa sequencial do processo de fabricação***

Caso haja reuso de águas-mães, a informação deve constar na narrativa sequencial do processo de fabricação.

***Para IFA estéril***, deve ser apresentada descrição do processo de esterilização.

# ***Fluxograma do processo de fabricação***



*Pergunta:*

*Qual a expectativa da agência para o provimento do fluxograma do processo de fabricação na seção 3.2.S.2.2?*



# ***Fluxograma do processo de fabricação***



**Resposta:**

**Na seção 3.2.S.3.2, deve ser apresentado fluxograma do processo de fabricação, contendo sequência das operações unitárias, com indicação da entrada e saída de materiais e dos controles em processo. Considerando os seguintes pontos:**

- a) Os materiais que são introduzidos no processo (input) na ordem em que são introduzidos no processo;**
  - a. Tipicamente, o input de matérias-primas fica ao lado esquerdo; a sequência de operações unitárias, ao centro; e a indicação dos controles em processo e de recuperação de materiais e solventes, ao lado direito.**
- b) A operação efetuada (agitação, mistura, reação, centrifugação destilação, secagem etc.) em cada etapa;**
- c) Indicação de saída do processo (“mother liquor”, solventes destilados, intermediário gerados, subprodutos a ser descartados ou material a ser recuperado e etc...);**
- d) Indicações de controles em processo.**

**Para IFA estéreis, o fluxograma deve conter as operações realizadas em cada área e suas classificações (classificação área limpa conforme BPF).**

# ***Solventes/materiais recuperados***



*Pergunta:*

*O processo de síntese do IFA utiliza solventes/materiais recuperados. Gostaríamos de saber quais informações deverão estar no DIFA para suportar o uso de solventes recuperados?*

# ***Solventes/materiais recuperados***



Deve-se indicar a proporção máxima utilizada e informar as etapas a partir das quais são recuperados e aquelas onde são reintroduzidos. Adicionalmente, a descrição do processo de recuperação deve ser apresentada na seção 3.2.S.2.2.

*No caso geral, quando a especificação de solventes e materiais recuperados for igual ou mais restritiva do que aquelas do solvente/material fresco ou não recuperado, e forem utilizados na mesma etapa de onde são recuperados, não se faz necessária informações adicionais.*

# *Solventes/materiais recuperados*

Quando a especificação de solventes e materiais recuperados forem divergentes:

Deve-se prover:

- Justificativa da especificação dos materiais recuperados
- Análise de lotes – Equivalência de qualidade
- Análise de lotes dos materiais recuperados empregados na equivalência de qualidade entre o IFA fabricado com o solvente recuperado no pior caso e o IFA fabricado com o solvente fresco.

Por pior caso, entende-se a situação em que solventes recuperados com resultados analíticos próximos ao limite inferior de teor e próximos ao limite superior de impurezas são empregados.

# Reprocessamento



*Pergunta:*

*Atualmente, existe o reprocessamento de forma rotineira em algumas etapas de síntese do IFA. Quais informações deverão estar no DIFA relativas as etapas onde são empregados reprocessos?*

# ***Reprocessamento***



## **Resposta:**

Caso rotineiramente se empregue reprocesso, o procedimento e as circunstâncias em que é utilizado devem ser descritos na seção 3.2.S.2.2

Em casos onde não é empregado reprocesso de forma rotineira, é aceitável a empresa apenas citar que reprocesso se dá pela repetição de um determinado estágio. Por exemplo: “Repetição da etapa de cristalização”.

Caso o fabricante se omita em relação reprocesso, pressupõe-se que ele não é utilizado.

# ***Reprocessamento***



Deve-se ter certeza de que o procedimento realmente se enquadra como reprocesso.

Reprocesso:

Introdução de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo, incluindo aqueles que não se encontram dentro das especificações, de volta a uma ou mais operações unitárias (exemplo: cristalização, filtração, destilação, centrifugação, moagem, decantação etc.) que já fazem parte do processo de produção estabelecido.

# ***Definição dos materiais de partida***



*Pergunta:*

*Quais as expectativas da agência quanto aos cumprimentos dos princípios descritos no guia ICH Q11 para definição dos materiais de partida?*



# ***Definição dos materiais de partida***

**Esclarecemos que é crucial que a definição do material de partida seja feita de forma técnica e submetida à agência corretamente desde o início, evitando-se emissão de exigência ou indeferimentos sumários.**

A redefinição de material de partida possui impacto em diversas seções do DIFA, o que gera retrabalho para a empresa e para a agência reguladora.

Um material de partida (M.P.) deve ser uma substância de estrutura e propriedades químicas definidas.

Intermediários não isolados não são geralmente considerados como materiais de partida adequados.

Etapas do processo que impactam no perfil de impurezas (seção 3.2.S.3.2) devem normalmente ser incluídas na Seção 3.2.S.2.2, ou seja, ser executadas sob boas práticas de fabricação, após o material de partida.

***Deve haver múltiplas etapas de transformações químicas entre a introdução do M.P. e a obtenção do IFA.***

# ***Definição dos materiais de partida***

O número e o tipo (síntese, salificação, purificação etc.) de etapas entre o M.P. e o IFA devem ser levadas em consideração na definição do material de partida.

Impurezas introduzidas ou criadas no início do processo de fabricação normalmente têm mais oportunidades de serem removidos em operações de purificação (por exemplo, lavagem, cristalização de intermediários isolados) do que impurezas geradas no final do processo de fabricação e, portanto, são menos propensas a serem carregadas para o IFA.

***Um M.P. é incorporado como um fragmento estrutural significativo frente à estrutura do IFA (isso o distingue de reagentes, solventes e outras matérias-primas).***

***Substâncias comumente disponíveis utilizadas para gerar sais, ésteres e outros derivados simples podem ser consideradas reagentes.***

Cada ramificação de um processo de fabricação convergente deve conter um ou mais M.P.

# ***Definição dos materiais de partida***



**Não obstante, a adequada definição de um material de partida inclui a justificativa da sua especificação !**

# ***Justificativa da especificação dos materiais de partida***

- Os critérios de aceitação para as impurezas que são controladas nos M.Ps dentro dos critérios descritos no guia ICH Q3A(R2) são considerados justificados.
  - Para limites acima, a análise de lotes pode fornecer uma estimativa de níveis típicos de impurezas observados nos materiais de partida capazes de originar o IFA com a qualidade desejada e justificar os critérios de aceitação.
  - A quantidade de etapas de síntese entre o M.P. e o IFA também são indícios favoráveis para admissibilidade de valores acima do ICH Q3A(R2) e deve haver uma discussão sobre a purga das impurezas provenientes dos M.P.

# ***Justificativa da especificação dos materiais de partida***

- Para justificativa da especificação dos M.P., o potencial mutagênico das impurezas potenciais advindas dos materiais de partida deve ser avaliado.
  - Caso necessário, as impurezas mutagênicas devem ser controladas nos M.Ps, nos intermediários, em controle em processo ou no fármaco substância final, conforme guia ICH M7(R1).
- A capacidade dos métodos analíticos de controle de qualidade do material de partida detectarem impurezas provenientes do seu processo de fabricação; ou seja, controlar o perfil de impureza dos M.Ps deve ser discutida e os métodos descritos;
- Deve-se atentar ao controle de regioisômeros e estereoisômeros do M.P., quando tratar-se de material de partida molécula quiral;

# ***Caracterização da forma polimórfica do IFA***



*Pergunta:*

*É necessária caracterizar a forma polimórfica para IFAs que somente são usados totalmente dissolvidos na preparação de medicamentos?*

# ***Caracterização da forma polimórfica do IFA***



Não. Porém, a empresa deverá deixar isso claro no DIFA.

# ***Caracterização da forma polimórfica do IFA***



*Pergunta:*

*Quando é necessário incluir o teste de polimorfismo na especificação do IFA?*



# ***Caracterização da forma polimórfica do IFA***



***A empresa deve verificar se o polimorfismo é um atributo crítico de qualidade do IFA e a necessidade de controle na rotina e estabilidade, conforme árvore de decisão #4 do guia ICH Q6A.***

Caso o polimorfismo seja um atributo crítico de qualidade do IFA, espera-se que a forma polimórfica do IFA que será comercializada esteja caracterizada e controlada.

# ***Caracterização da forma polimórfica do IFA***



*Pergunta:*

*Quais dados devem ser providos para caracterização da forma polimórfica?*

# ***Caracterização da forma polimórfica do IFA***



A principal técnica de caracterização de polimorfismo é a difração de raios X.

Outros métodos, incluindo microscopia, análise térmica (por exemplo, DSC, análise gravimétrica térmica e microscopia de estágio quente) e espectroscopia (por exemplo, IR, Raman e ressonância magnética nuclear de estado sólido (ssNMR)) são úteis para caracterização adicional de formas polimórficas.

As informações sobre polimorfismo podem vir da literatura científica, patentes, compêndios ou outras referências.

# ***Caracterização da forma polimórfica do IFA***

A empresa deverá ainda avaliar a robustez do processo produtivo quanto a forma polimórfica produzida, ou seja, deve ser demonstrado que o fabricante produz consistentemente o mesmo polimorfo.

Geralmente essa avaliação é realizada com resultados de difração de raios X de pó (XRPD) de múltiplos lotes do IFA.

Não obstante, a estabilidade da forma polimórfica deverá ser verificada.

Isso pode ser feito incluindo a avaliação da forma polimórfica durante os estudos de estabilidade de estabilidade.

# ***Distribuições de tamanho de partículas (DTP/PSD)***

*Pergunta:*

*O IFA produzido poderá ser comercializado em diferentes distribuições de tamanho de partículas (DTP), nesse sentido, o que deve ser apresentado no DIFA?*

# ***Distribuições de tamanho de partículas (DTP/PSD)***

Quando o IFA for comercializado em diferentes distribuições de tamanho de partículas (DTP), essa informação deverá estar na seção 3.2.1.3.

Caso o IFA seja submetido a qualquer processo físico para redução do tamanho de partícula (ex. micronização), deve-se ter a descrição desse processo na seção 3.2.S.2.2 e discussão sobre o seu impacto no polimorfismo e estabilidade do IFA, seções 3.2.S.3.1 e 3.2.S.7.1, respectivamente.

É importante mencionar que no caso de o critério de aceitação para a DTP ser variável, na especificação do IFA deverá constar o teste, com a informação que o critério de aceitação é variável ou dependente do cliente. A CADIFA não estará vinculada a nenhuma distribuição de tamanho de partícula específica.

De outra forma, se houver um grau padrão, o critério de aceitação para DTP constará na especificação e, portanto, haverá vínculo com a CADIFA. Dessa forma, a inclusão de um novo grau constituirá uma mudança.

# ***IFA com monografia oficialmente reconhecida pela Anvisa***

*Pergunta:*

*Quando o IFA está descrito em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, como Farmacopeia Brasileira (FB), a Farmacopeia Europeia (EP) ou Farmacopeia Americana (USP) é necessária uma descrição completa das impurezas além das impurezas presentes na monografia de referência?*

# ***IFA com monografia oficialmente reconhecida pela Anvisa***

Resposta:

Sim, em todos os DIFAs deve ser apresentada discussão detalhada com todas as impurezas potenciais advindas do processo de fabricação.

A partir da relação de impurezas potenciais, espera-se que o fabricante investigue seu destino e eliminação, a fim de definir uma estratégia de controle adequada, isso é independente de estar descrito em compêndios reconhecidos pela Anvisa.

Os métodos analíticos utilizados para investigar o destino e eliminação de impurezas (*carryover*) deverão ser descritos e estarem validados.



# ***IFA com monografia oficialmente reconhecida pela Anvisa***

A seção de impurezas deve contemplar:

reagentes,  
catalisadores,  
coprodutos,  
solventes e  
outras matérias-primas; e  
produtos de degradação.

Abordando:

formação, destino e eliminação;  
controle e proposta de critérios de aceitação.

A discussão deve incluir:

impurezas especificadas,  
impurezas não especificadas,  
impurezas totais,  
impurezas elementares,  
impurezas mutagênicas e

A justificativas de ausência na especificação do IFA para  
impurezas potenciais não especificadas.

# ***Impurezas mutagênicas***



*Pergunta:*

*Qual a expectativa da Anvisa no que tange a avaliação e controle de impurezas mutagênicas e cumprimento do guia ICH M7(R2)?*

# Impurezas mutagênicas



*Resposta:*

Para todos os IFAs que estão dentro do escopo do guia ICH M7(R2), requer-se análise do potencial mutagênico das impurezas.

***A avaliação deve envolver as impurezas reais e potenciais da síntese do IFA e da síntese dos materiais de partida.***

Isto inclui materiais de partida, intermediários, reagentes, solventes não descritos no guia ICH Q3C(R8), e demais matérias-primas utilizadas, incluindo os subprodutos e produtos de degradação.

Impurezas descritas em compêndio reconhecidos pela Anvisa são consideradas qualificadas

Quando a avaliação for conduzida por método computacional, devem ser aplicadas duas metodologias de previsão (Q)SAR que se complementam.

Uma metodologia deve ser baseada em regras de especialistas (***expert-rule based***) e a segunda metodologia deve ser baseada em algoritmos estatísticos (***statistical based***).

# ***Impurezas mutagênicas***



Os resultados das avaliações de mutagenicidade, sempre que possível em tabelas, devem apresentar:

- Estrutura, identificação e nomes químicos das impurezas avaliadas;
- Identificação dos softwares utilizados, quando aplicável;
- Resultados dos estudos in sílico das impurezas, por ambos os métodos utilizados (expert-rule based e statistical based), ou conclusão baseada em literatura;
- Classificação conclusiva da impureza quanto ao potencial mutagênico (classe 1, 2, 3, 4 ou 5), conforme Tabela 1 do ICH M7(R1).
- Opção de controle (opção 1, 2, 3 ou 4) das impurezas classificadas como classe 1, 2 e 3, conforme item 8.1 do ICH M7(R1).

# *Impurezas mutagênicas*



Deverá ser observado que:

As impurezas classe 1 devem ser controladas com limite aceitável específico.

Por exemplo, derivado da  $TD_{50}$ .

Para impurezas mutagênicas Classes 2 e 3, a abordagem mais conservadora é estabelecer o limite com base na exposição aceitável pelo TTC (1,5  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ), o que pressupõe uma duração de tratamento superior a dez anos ou Lifetime;

Aceita-se a abordagem Less than Lifetime (LTL) para cálculo de limite de impurezas mutagênicas. Esta abordagem leva em consideração a duração de tratamento e deve ser proposta em linha com o guia ICH M7(R2).

Caso reste alguma dúvida sobre a duração do tratamento, a área de segurança e eficácia da agência poderá ser acionada.

# ***Impurezas mutagênicas***



Deverá ser observado que:

A isenção total de controle de impureza potencialmente mutagênica (classes 1, 2 ou 3) só é possível pela opção 4 de estratégia de controle presente no guia ICH M7(R2).

Para isso, é necessário que o fabricante detenha conhecimento suficiente dos parâmetros do processo e de seu impacto no perfil de impurezas a ponto de garantir que a concentração de uma impureza – ou a de um derivado, no caso de a impureza reagir em etapas subsequentes – atinge níveis aceitáveis no IFA.

Se a empresa optar por esta estratégia, uma discussão detalhada deve ser apresentada e pode ser necessário a realização de estudos de *carry over* e/ou *spike and purge*.

# *Impurezas mutagênicas*



A avaliação da eliminação/purga teórica frente a purga necessário é admitida e deve-se observar:

Quando o fator de purga(purga teórica/purga requerida) for menor que 1000:

Para fator de purga entre 100-1000, análise de lotes pode ser usada como força de evidência para aprovação de controle pela opção 4.

Para fator de purga entre 1-100, análises de lotes e estudos de contaminação (*spike/purge*), além de outras informações, são requeridas como força de evidência para aprovação de controle pela opção.

Para fator de purga menores que 1, a opção 4 não é suportada.

# Impurezas mutagênicas



*Pergunta:*

*Testamos 3 lotes do IFA para uma impureza mutagênica com um método cuja sensibilidade (LOQ) corresponde a 30% do limite derivado do TTC (Threshold of Toxicological Concern) descrito no guia ICH M7 e a impureza estava abaixo da sensibilidade do método. Isso é suficiente para isenção de controle dessa impureza?*



# ***Impurezas mutagênicas***



## **Resposta**

**Não. A avaliação de 3 lotes do IFA com resultados abaixo de 30% do limite não é suficiente para isenção de controle de uma impureza mutagênica.**

**Conforme disposto no guia ICH M7(R2), a avaliação de 3 lotes do IFA com resultados abaixo de 30% do limite derivado do TTC permite que o teste seja executado periodicamente. Entretanto, deverá estar presente na especificação do IFA.**

# ***Impurezas***



*Pergunta:*

*Quando protocolar aditamento de qualificação de impureza ?*

# *Impurezas*



## Resposta

Deve-se peticionar através do código de assunto: 12224, a qualificação de impurezas nas seguintes ocasiões:

- Impurezas orgânicas, de síntese ou degradação, acima dos limites de qualificação da RDC do guia ICH Q3A(R2)/ RDC 359/2020;
- Solventes residuais no IFA não listados no guia ICH Q3C(R8)/ RDC 359/2020 e suas atualizações
- Quando dados de teste de mutagenicidade experimentais (Ames) necessitam de avaliação para afastar atividade mutagênica

Não deve-se peticionar qualificação de impurezas prevista em compêndios reconhecidos pela Anvisa.

# *Impurezas*

- Aditamento 12224 – RDC 359/2020 (ou DIFA) - Avaliação do limite de segurança de impurezas (guias ICH Q3A, Q3C, Q3D, M7 e suas atualizações) .
- Motivação: atender os casos quando as impurezas do IFA devem ser avaliadas para a aprovação do DIFA. Assim, para a avaliação de impurezas apenas relacionadas a IFA, recomenda-se o uso desse código de assunto, pelo detentor da CADIFA ou do registro de um medicamento.

# Perguntas & respostas

3. Perguntas elaboradas pelas entidades representativas do setor.

**O DIFA está na fila para ser analisado pela ANVISA e uma mudança foi efetuada.**

imagem

*Pergunta:*

*Como as farmoquímicas devem proceder quando o DIFA está na fila para ser analisado pela ANVISA e foi implantada alguma mudança?*

**Resposta:**

Caso não tenha sido iniciada a análise, a empresa poderá protocolar a mudança com o DIFA ainda na fila de análise.

# Laudos de análise



imagem

## *Pergunta:*

*Na RDC nº 359, seção Análise de Lotes 3.2.S.4.4, podemos inserir laudos de escala piloto indicando o tamanho de lote piloto e sua finalidade?*

*Ex.: posso ter laudos de escala piloto e a descrição do processo e quantidades de materiais de escala industrial?*

## **Resposta:**

**Sim, é possível. Devem ser apresentada análise de, no mínimo, 3 (três) lotes do IFA fabricados de acordo com o processo descrito e especificação proposta no DIFA. Pelo menos dois desses precisam ser da escala comercial(industrial) que se deseja registrar.**

# Análise sobrestada externo



imagem

## *Pergunta:*

*Um peticionamento de solicitação de CADIFA associada foi dado pela ANVISA como “análise sobrestada externo”. Quando o fabricante do medicamento peticionar o pós -registro ou registro, este mesmo DIFA ora protocolado, entrará novamente na fila para ser avaliado e o status no sistema será alterado para “em análise”?*

## **Resposta:**

**Não. A petição terá sua situação alterada para “em análise” apenas quando tiver sob análise técnica. A Solicitação de CADIFA, após ter sido efetivada a notificação (Solicitação de CADIFA – Notificação de processo da CADIFA) ficarão com a situação “Distribuído para análise ou Aguardando análise”.**



# Fluxograma de processo na parte aberta do DIFA?

imagem

*Pergunta:*

É obrigatório constar o fluxograma de processo na parte aberta do DIFA?

**Resposta:**

**Não. 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.**

# Impureza desconhecida advinda intermediário.

imagem

## **Pergunta:**

*Para a seção 3.2.S.3.2, a ANVISA tem considerado necessária a demonstração ou comprovação da capacidade de detecção do método de compostos para impurezas consideradas desconhecidas, potencialmente oriundas de intermediários ou degradação?*

## **Resposta:**

**Depende. Em alguns casos específicos, pode ser necessário demonstrar que uma determinada impureza advinda de algum intermediário, ou um produto de degradação, que não tem estrutura conhecida, está ausente no IFA. Nesses casos, será necessário demonstrar capacidade de detecção do método.**

# Testes in sílico



## Pergunta:

*Alguns clientes não aceitam os testes in sílico como suficientes para a comprovação de níveis de impurezas e exigem análises de 3 lotes para confirmar os níveis destas impurezas. Isto gera um descrédito dos testes in sílico. A ANVISA considera adequado a apresentação dos testes in sílico nestes casos?*

## Resposta:

**Sim, desde que acompanhado de discussão e conclusão dos resultados obtidos. Os sistemas *in-silico* devem ser vistos como ferramentas de auxílio para atendimento dos requisitos técnicos presentes na RDC 359/2020 e nos guias por ela implementados.**

## ***Dispensa de CADIFA e CBPF do fabricante do IFA nos casos de inclusão de nova concentração***

### ***Pergunta:***

***Gostaríamos de confirmar a dispensa de CADIFA e CBPF em petições de Inclusão de nova concentração, caso o IFA seja o mesmo aprovado para a concentração já registrada?***

### **Resposta:**

De acordo com os Artigos 5º e 6º da RDC 361/2020 e o checklist da RDC 73/2016 **para inclusão de nova concentração, é dispensada a documentação do IFA caso seja o mesmo aprovado para a concentração já registrada.**

A regra de transitoriedade citada no Art. 8º da RDC 361/2020 aplica-se apenas às inclusões de nova concentração em que o insumo utilizado passa a ser diferente do inicialmente aprovado.

**Portanto, confirmamos que, em petições de Inclusão de nova concentração onde o IFA seja o mesmo aprovado para a concentração já registrada, não é necessário apresentar CADIFA e CBPF, conforme previsto nas diretrizes da RDC 73/2016 e da RDC 361/2020**

## **Protocolo de Registro do medicamento e posterior solicitação de CADIFA e CBPF**

### **Pergunta:**

*Gostaríamos de entender se seria possível o protocolo de Registro pelo fabricante do medicamento e posterior solicitação de CADIFA e CBPF sendo o envio destes dentro do prazo previsto no Check-list dos aditamentos específicos de 10 dias.*

### **Resposta:**

**Não,**

**Conforme as normativas vigentes, a apresentação da CADIFA e do número do expediente do pedido de CBPF é um requisito no ato da submissão do pedido de registro e não pode ser postergada para ser cumprida em um momento posterior dentro do prazo de aditamentos específicos.**

## **Protocolo de Registro do medicamento e posterior solicitação de CADIFA e CBPF**

### **Pergunta:**

*No caso de mudanças do DIFA, já com CADIFA emitido, que são de notificação anual, mas com atualizações de seções do DIFA, como a empresa fabricante do medicamento produto acabado enviará essa informação à Anvisa ?*

### **Resposta:**

**As mudanças relacionadas ao DIFA com CADIFA devem ser protocoladas pelo detentor do DIFA, nos termos da RDC 359/2020.**

**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.**

**Porém 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, com redação dada pela RDC 361/2020**

# Protocolo de Registro pelo do medicamento e posterior solicitação de CADIFA e CBPF

## Pergunta:

*Nos casos de pós-registro de inclusão ou alteração de fabricante de IFA, em que a Anvisa deixa sobrestado a análise da petição do medicamento produdo acabado, mas durante a análise da solicitação de CADIFA, o fabricante atualiza a documentação incluindo teste, ou alterando limites, como deve ser feita a atualização da documentação do medicamebto produdo acabado?*

*Será exarada exigência dentro da documentação do acabado? Esse questionamento é aplicável para os casos em que ainda não há um CADIFA e ambas as petições de CADIFA e acabado estão sendo feitos na sequência.*

## Resposta:

*Quando o fabricante do medicamento toma conhecimento de alterações no DIFA que também afetam seus próprios métodos e especificações, a abordagem mais eficiente é protocolar um aditamento na respectiva alteração pós-registro, atualizando os dados inicialmente submetidos. Isso deve ser feito assim que as alterações se tornarem conhecidas pelo fabricante do medicamento.*

*Além disso, é aconselhável informar essas alterações à ANVISA por meio de um SAT. Isso permitirá que a agência marque o processo para orientar o técnico responsável pela análise do pós-registro respectivo. Essa comunicação facilita o acompanhamento e garante que as atualizações sejam consideradas na análise do processo. Nos casos em que a atualização não ocorra pelo mecanismo proativo acima descrito, a Agência poderá a seu critério decidir o mecanismo necessário para a atualização da documentação de registro do medicamento, entretanto, em todos os casos, este mecanismo ocasionará morosidade ao processo, diferentemente da via proativa acima descrita.*

***A emissão de CADIFA será uma premissa para aprovações condicionais e/ou pós - registro?***



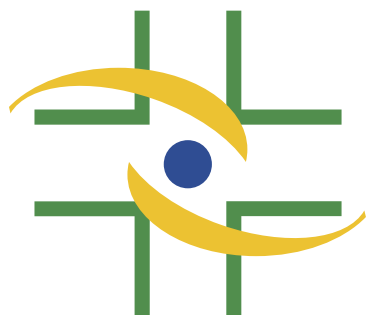
***Pergunta:***

***A emissão de CADIFA será uma premissa para aprovações condicionais e/ou pós - registro?***

***Resposta:***

***Sim, 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***





**ANVISA**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária