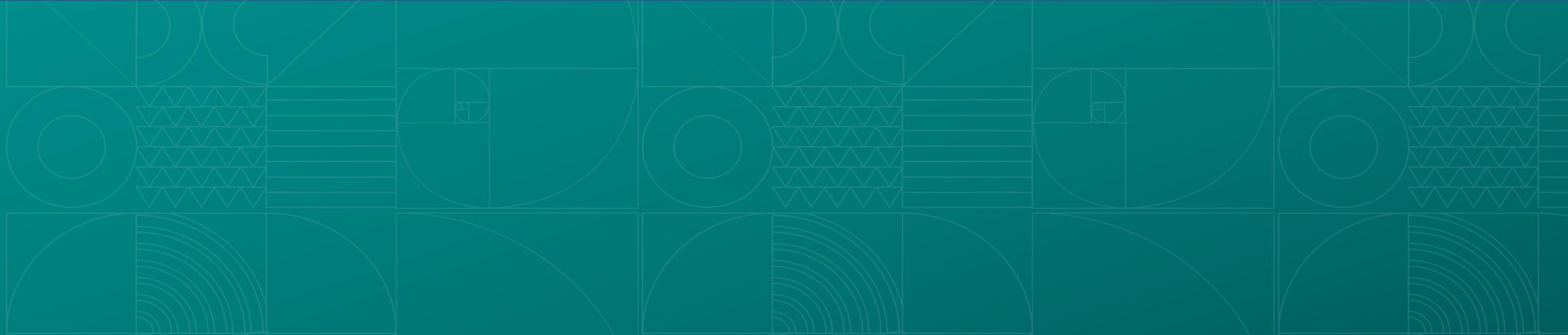


# Atualizações Relacionadas à CADIFA

**Seminário CADIFA 2025**

18 de novembro

Brasília/DF



# Principais Itens de Exigência





# Seções do DIFA e emissão de exigências.

Seções com maior número de exigências por ano.

2023:

**1.3.2.S.2.2**

**2.3.2.S.3.2**

**3.3.2.S.2.3**

**4.3.2.S.2.7**

5.3.2.S.3.1

2024:

**1.3.2.S.2.3**

**2.3.2.S.3.2**

**3.3.2.S.2.2**

**4.3.2.S.2.7**

5.Módulo 1

2025:

**1.3.2.S.2.2**

**2.3.2.S.3.2**

**3.3.2.S.2.3**

**4.3.2.S.2.7**

5.3.2.S.2.4

Impurezas

Estabilidade



Persistência das seções S.2.2, S.3.2. e S.2.3 dentre as 3 seções mais demandadas.

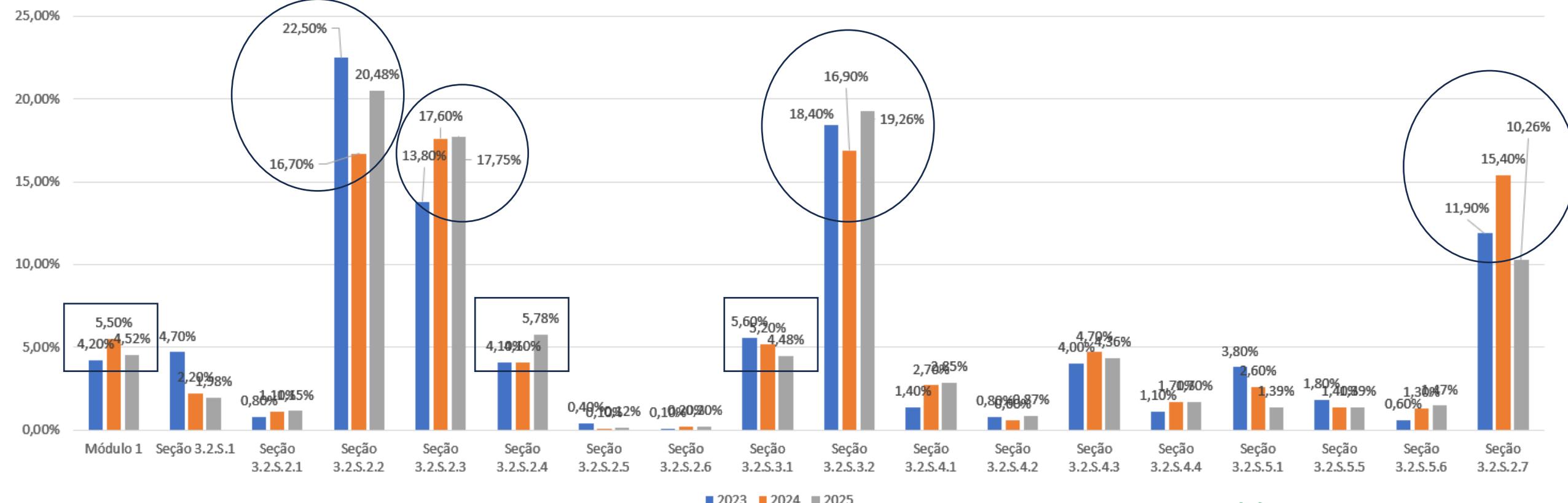
→ Seção 3.2.S.2.7 aparece em 4º nos últimos 3 anos.

Alternância apenas na quinta posição



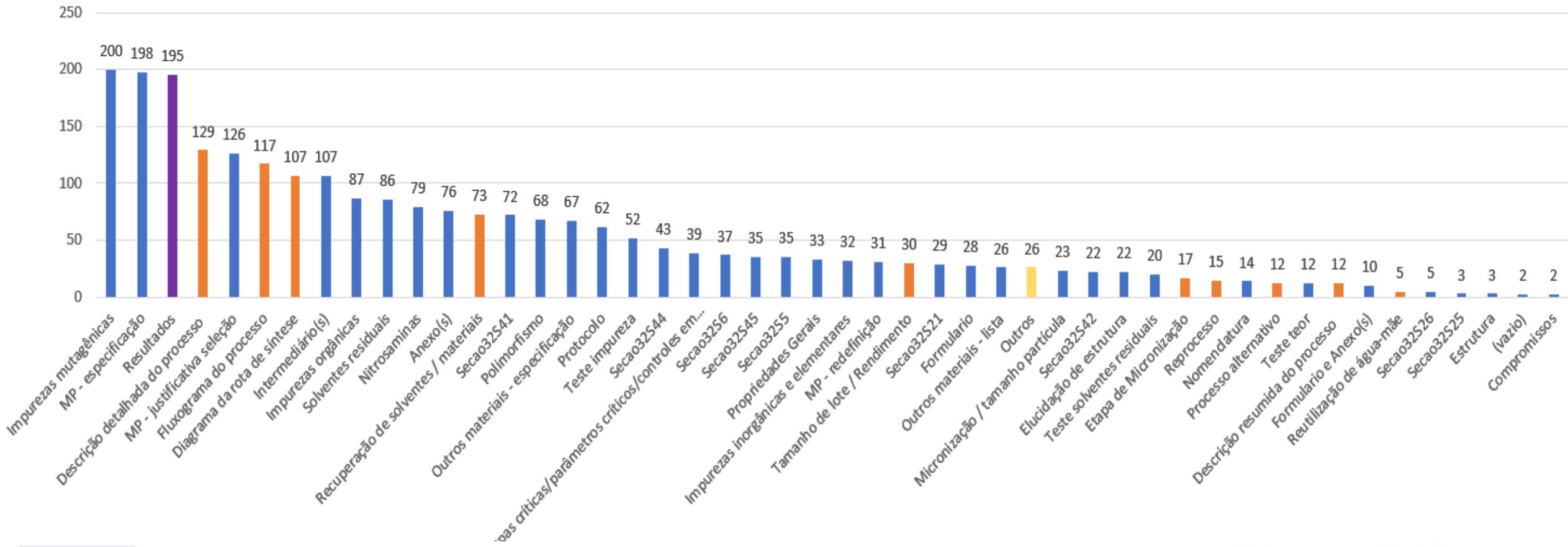
# Exigência por seção

Percentual de exigência por seção/ano.





# Itens de exigência por seção



## Seção 32S7

Protocolo

Compromissos

Resultados

3.2.S.4.1  
Especificação

3.2.S.4.3  
Validação de Métodos Analíticos  
Outros

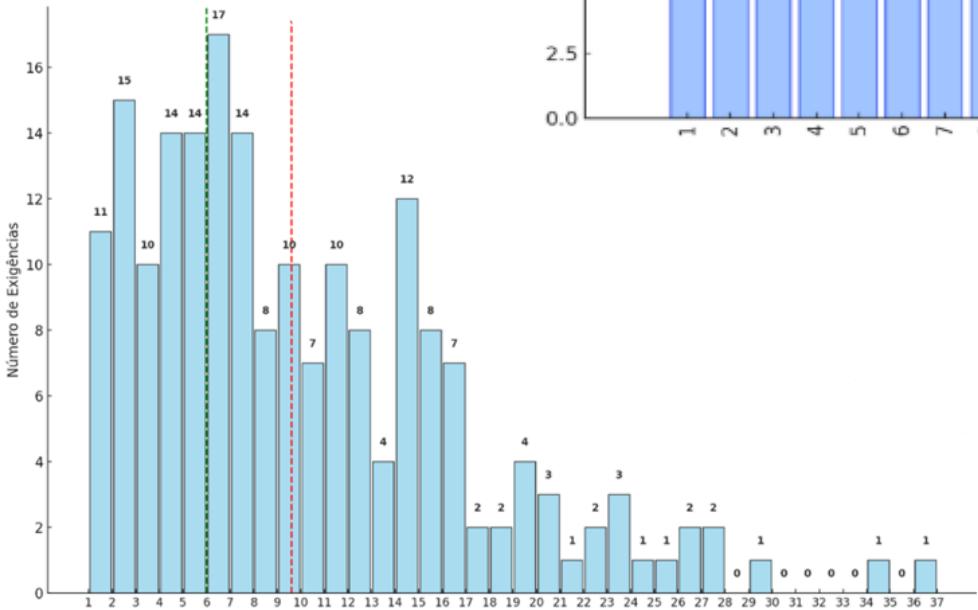
3.2.S.4.4  
Análise de Lotes

3.2.S.4.5  
Justificativa de Especificação

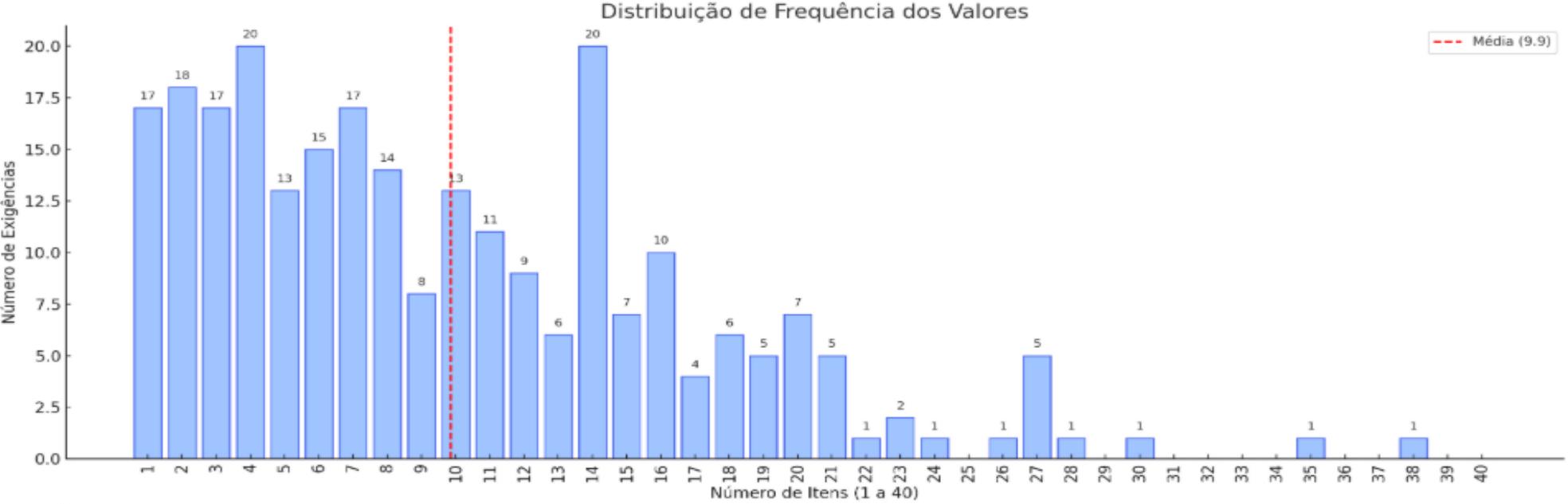


# Itens de exigência por notificação

2025



2024

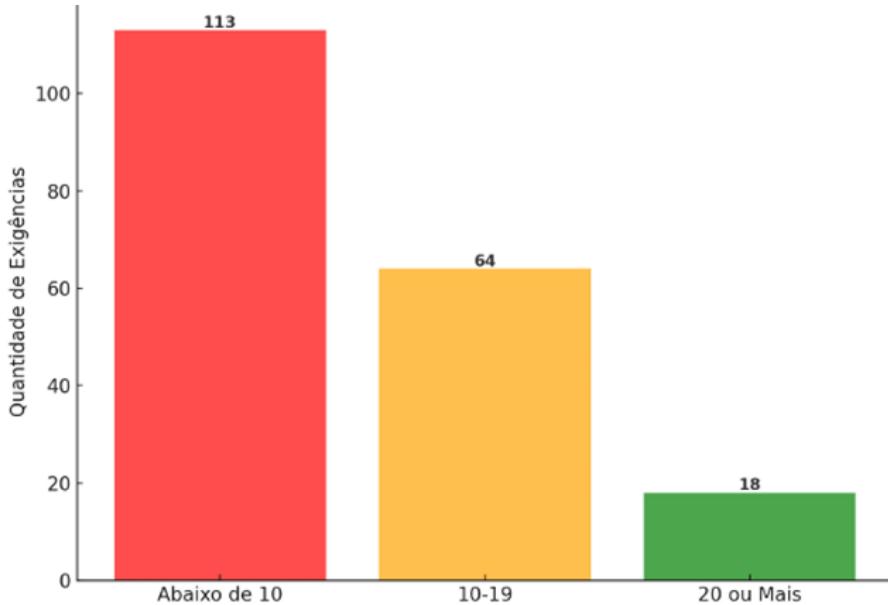




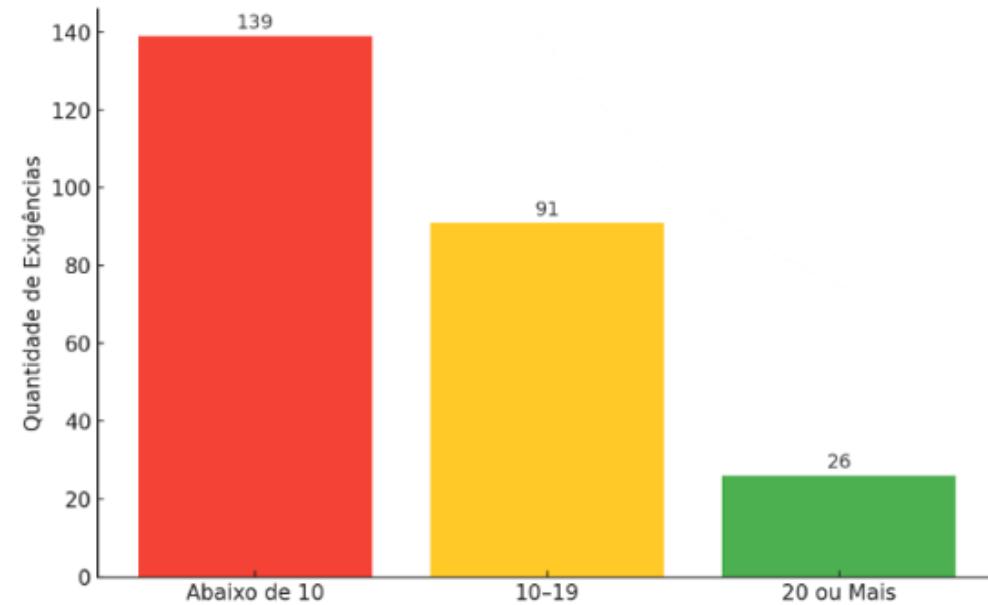
# Itens de exigência por notificação

## Itens de exigências por notificação Segmentação

2024



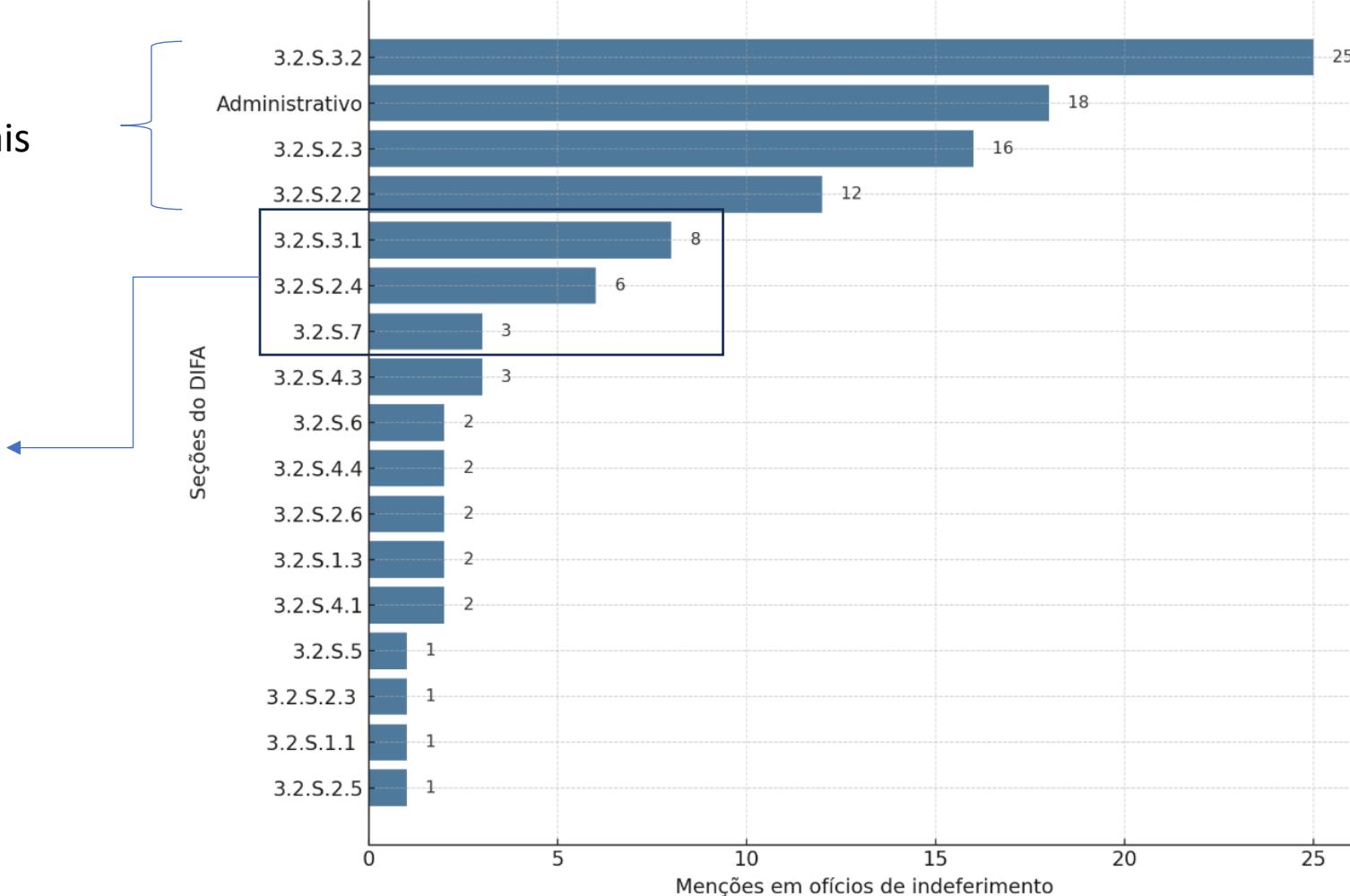
2025





# Indeferimentos

Três primeiras posições:  
Mesmas seções mais demandadas em exigências.



3.2.S.3.1 - Elucidação da Estrutura e Outras Características

3.2.S.2.4 - Controle de Etapas Críticas e Intermediários



# Pergunta – 3.2.S.2.3

**Quais informações o fabricante do IFA deve fornecer para comprovar que um material de partida pode ser considerado como uma *commodity* de mercados não farmacêuticos?**

Material de partida (commodity – ICH Q11 x RDC 359/20)

- a) No caso de material de partida classificado como *commodity*, quais informações a COIFA espera receber em consonância com a RDC 359/20?

“Commercially available chemicals”

X

“Custom synthesized chemicals”



- *commodity*
- mercado pré-existente e não farmacêutico
  - *Etilenoglicol*
  - *Propilenoglicol*
  - *1,4-Butanodiol*
  - *Glicolaldeído*
  - *Benzeno*
  - *Cicloexano etc.*

*OK.*

Se ele é feito especialmente para você ou só tem uso farmacêutico, então ele *não* é uma commodity.

***Justificativa necessária***



# Documentos de Qualidade – Módulo 3





# Pergunta – 3.2.S.2.3

**Quais informações o fabricante do IFA deve fornecer para comprovar que um material de partida pode ser considerado como uma *commodity* de mercados não farmacêuticos?**

Material de partida (*commodity* – ICH Q11 x RDC 359/20)

- a) No caso de material de partida classificado como *commodity*, quais informações a COIFA espera receber em consonância com a RDC 359/20?

Quando o material de partida é uma *commodity*, NO GERAL, não é necessária justificativa para sua definição.

Outras informações requisitadas em normas permanecem necessária.

Art. 31. Para materiais de partida, devem ser apresentados:

- I - nome e estrutura química; II - especificação;  
III - métodos analíticos; IV - razão social e endereço dos fabricantes;  
V - rota de síntese de cada fornecedor de material de partida, incluindo reagentes,  
solventes e catalisadores; VI - análise de lotes; e VII - justificativa para seleção do material de partida.



# Pergunta – 3.2.S.2.5 - Validação de Processo

**Qual a expectativa da COIFA para este módulo? A apresentação dos dados de lotes que foram considerados para validação do processo seriam suficientes?**

**Seção obrigatória apenas para IFA estéril.**

Devem ser apresentados dados que suportem a validação do processo asséptico ou de esterilização.

**Art. 35. O processo de fabricação do IFA, desde a introdução do(s) material(is) de partida, deve ser validado antes da comercialização.**



**Info não obrigatória para solicitação de CADIFA.**

**Art. 36. Para IFA estéril, devem ser apresentados:**

I - justificativa para escolha do método de esterilização; e



**Info obrigatória para solicitação de CADIFA.**

II - estudos, protocolos e relatórios de validação das etapas de esterilização e processamento asséptico



**Qual a expectativa da COIFA para este módulo? A apresentação dos dados de lotes que foram considerados para validação do processo seriam suficientes?**

A apresentação dos dados dos lotes considerados para a validação do processo é suficiente ***desde que sustentem essa validação.***

Por exemplo, a apresentação dos parâmetros de processo utilizados, dos controles em processo conduzidos, do controle de intermediários executados e dos certificados analíticos dos IFAs, acompanhados de uma conclusão, é suficiente para a solicitação de CADIFA.



# Pergunta

**A Anvisa tem a intenção de publicar as perguntas e respostas deste e de workshops anteriores, com o intuito de minimizar retrabalho e reunir em um único documento as principais dúvidas sobre IFAs?**

Sim, estamos trabalhando em uma nova versão do P&R e sua publicação correrá em breve.

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
Data: 2024-02-22



# P&R – 3.2.S.2.6 - Desenvolvimento

**Qual a expectativa da COIFA para essa seção no caso de moléculas bem estabelecidas e implementadas por transferência de tecnologia? Ou seja, quando a empresa fabricante não participou do desenvolvimento da molécula.**

**Essa seção é aplicável apenas para novas entidades químicas.**

Esta seção é o local apropriado para resumir e descrever estudos de desenvolvimento de processos que forneceram *a base para estabelecer os parâmetros críticos do processo e estratégia de controle do processo de fabricação do IFA*.

- Descrição e discussão das alterações significativas introduzidas no processo ou no local de fabricação dos lotes de fármacos utilizados para apoiar o pedido de comercialização.
- Informações sobre os lotes:
- Tamanho ou escala do lote;
- Local e data de fabricação, via e processo utilizados;
- Finalidade pretendida, por exemplo, estudo toxicológico ou clínico específico;
- Resultados de testes analíticos comparativos em lotes de IFAs relevantes.
- Justificativa para a(s) alteração(s).
- Quaisquer diferenças na estereoquímica, forma polimórfica ou a distribuição do tamanho de partícula do IFA utilizado durante o desenvolvimento em comparação com o IFA no produto comercial devem ser discutidas em termos do potencial impacto na segurança e eficácia.



# Resposta

## Subseção VI

### Desenvolvimento do Processo de Fabricação (3.2.S.2.6)

Art. 37. Para IFA que se enquadre como nova entidade química, devem ser apresentadas, conforme aplicável, descrição e discussão de alterações significativas ocorridas no processo ou local de fabricação do IFA envolvido na fabricação de lotes:

- I - pré-clínicos;
- II - clínicos;
- III - de aumento de escala;
- IV - pilotos; e
- V - comerciais, se disponíveis.

Parágrafo único. Para IFA que não se enquadre como nova entidade química, o detentor do DIFA pode incluir dados de desenvolvimento do processo de fabricação para corroborar a estratégia de controle do IFA proposta.

Art. 38. No caso do uso de abordagem classificada como "Quality by design" para desenvolvimento do processo de fabricação do IFA, devem ser apresentados os estudos efetuados para definição de "Design space".

Parágrafo único. Para o IFA de que trata o caput, devem-se atender as diretrizes dos Guias ICH Q8(R2) (Desenvolvimento Farmacêutico), Q9 (Gerenciamento de Risco da Qualidade) e Q10 (Sistema de Qualidade Farmacêutico).



## Pergunta – 3.2.S.3.2

**Considerando que os guias internacionais como o ICH Q3A(R2) são aplicáveis apenas ao IFA, qual é a justificativa técnica da ANVISA para exigir controle de impurezas inespecíficas em intermediários e materiais de partida com limites próximos ao guia ICH Q3A?**

O fabricante apresentando estudo de *carry-over* demonstrando que as impurezas provenientes do material de partida e/ou intermediários são eliminadas no IFA final atingindo limites abaixo de 0,10% em 3 lotes consecutivos comerciais ou 6 lotes pilotos já não seriam suficientes para demonstrar que o controle está adequado?

Há previsão de publicação de diretrizes específicas para essas etapas da síntese, com critérios claros de avaliação e limites aceitáveis?



# Resposta

O ICH Q3A não se aplica ao estabelecimento de limites em especificações de materiais de partida e intermediários. **Contudo, os limites de impurezas devem ser tecnicamente justificados.**

Não há exigência para a definição de limites próximos aos do ICH em materiais de partida ou intermediários. **Podem haver sugestões** da agência nesse sentido, quando a análise da petição aponta para essa possibilidade. Aderindo a esses limites, não seriam necessárias justificativas adicionais. **Porém, não há determinação de que esses limites sejam implementados pela empresa.**

A definição de limites muito acima dos valores observados em resultados de lotes de intermediários ou de materiais de partida **pode** ser objeto de questionamento regulatório.

Estudos de contaminação próximos aos limites propostos, associados a evidências de purga demonstradas por lotes do IFA, constituem um racional adequado



## P & R- 3.2.S.3.2

O fabricante apresentando estudo de *carry-over* demonstrando que as impurezas provenientes do material de partida e/ou intermediários são eliminadas no IFA final atingindo limites abaixo de 0,10% em 3 lotes consecutivos comerciais ou 6 lotes pilotos já não seriam suficientes para demonstrar que o controle está adequado?

**No geral, sim.**

Há previsão de publicação de diretrizes específicas para essas etapas da síntese, com critérios claros de avaliação e limites aceitáveis?

**De forma específica, não.**



# P&R – Distribuição de Tam. Partícula

**Quando o IFA for comercializado em diferentes distribuições de tamanho de partículas (DTP), ou seja, possuir o critério de aceitação de DTP variável, conforme solicitação do cliente, é possível solicitar CADIFA para o IFA não micronizado e incluir uma nota/observação na especificação, que o IFA possuirá DTP variável?**

Sim.

Caso seja informado que o tamanho de partícula depende do cliente (podendo constar na especificação) e não sejam apresentadas informações sobre o processo de micronização (seção 3.2.S.2.2) e impacto da micronização na qualidade e estabilidade do IFA (seção 3.2.S.3.1 e 3.2.S.7), constará na CADIFA que não foram avaliados os impactos da redução do tamanho de partícula na qualidade do IFA.

**De forma adicional, é possível apresentar discussão no DIFA sobre a micronização (processo, polimorfismo, estabilidade), considerando o grau mais restritivo, sem vincular aquele tamanho de partícula com a CADIFA?**

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.



# Resposta - DTP

Quando o IFA for comercializado em diferentes distribuições de tamanho de partículas (DTP), essa informação deverá estar na seção 3.2.S.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, 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.

De outra forma, 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.

Caso seja informado que o tamanho de partícula depende do cliente (podendo constar na especificação) e não sejam apresentadas informações sobre o processo de micronização (seção 3.2.S.2.2) e impacto da micronização na qualidade e estabilidade do IFA (seção 3.2.S.3.1 e 3.2.S.7), constará na CADIFA que não foram avaliados os impactos da redução do tamanho de partícula na qualidade do IFA.



**Quando uma farmacopeia estabelece que as impurezas inespecíficas devem ser controladas não mais que 0,1%, é possível seguir essa especificação conforme o compêndio oficial? Ou, nesse caso, devemos adotar o limite de 0,10% conforme preconizado pelo ICH?**

A Anvisa sugere a adoção do limite com a segunda casa decimal, sendo 0,10% o mais adequado.



## Pergunta – 3.2.S.3.2

**Considerando um insumo pronto para envase adquirido pela empresa, ou seja, o IFA estéril ou associação IFA + excipiente (essencial para a estabilidade) estéril, o qual possui exatamente as mesmas características e concentração do medicamento, divergindo somente no recipiente de armazenamento (por exemplo, insumo estéril "a granel" em canister e medicamento, o mesmo insumo fracionado, em ampola) seria coerente aplicar os limiares de identificação e qualificação de impurezas conforme guia ICH Q3B?**

Para IFA, em princípio, deve-se aplicar os limites do ICH Q3A.



## Pergunta – 3.2.S.3.2

Considerando um cenário em que uma impureza foi classificada como mutagênica (classes 1, 2 ou 3 de acordo com o ICH M7) pelo estudo in silico realizado pelo fabricante de IFA e foi adotada a opção 1 de controle em que é realizado o teste periódico (skip test) conforme o ICH Q6A, pois os resultados obtidos da impureza em 3 lotes do IFA estavam abaixo do limite de detecção e abaixo de 30% do limite do TTC.

O teste periódico é realizado nos 3 primeiros lotes consecutivos produzidos anualmente, ou seja, não é um teste de rotina. Além disso, os resultados obtidos nessas análises são mantidos internamente pelo fabricante do IFA, não sendo reportado nos certificados de análise.

**Nesses casos a ANVISA orienta o reporte desse teste na seção 3.2.S.4.1 do DIFA, mesmo não constando nos certificados de análise, pois é considerado um teste de qualidade interna pelo fabricante do IFA.**

Dessa forma, não seria mais adequado reportá-lo apenas na seção de impurezas do DIFA (3.2.S.3.2), já que se o mantivermos na seção 3.2.S.4.1, o teste constará na CADIFA mesmo não fazendo parte da especificação de rotina do IFA?



# Resposta – 3.2.S.3.2

**O parâmetro testado de forma periódica deve estar presente na especificação do IFA.**



## Pergunta – 3.2.S.3.2

No guia Guia nº 50/2021– versão 4, de 31/07/2024 de nitrosaminas a Anvisa informa que caso a empresa discorde dos limites de nitrosaminas estabelecidos no Anexo I (Limites de aceitação para nitrosaminas) ou a impureza nitrosamina identificada ainda não tenha um limite de ingestão aceitável harmonizado e publicado, deverá comunicar a Anvisa e propor novos limites com base em novas evidências de segurança por meio de protocolo no sistema Sólicita à GESEF (Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia) utilizando o código de assunto 12194 - Avaliação de limite de segurança para nitrosaminas.

**a-)Por gentileza a Anvisa poderia esclarecer se tal protocolo também se aplica ao fabricante do IFA quando o mesmo determina um limite de ingestão aceitável utilizando a abordagem por CPC? Caso a resposta da Anvisa seja positiva para necessidade do protocolo a Anvisa entende que em pedido de CADIFA o fabricante do IFA quem deve realizar este protocolo e para o portfólio (DIFA sem CADIFA) o protocolo seria via farmacêutica?**

**b-)Ainda esclarecer se o protocolo deverá ser realizado somente quando o fabricante passa a controlar a nitrosamina na especificação do IFA utilizando tal abordagem ou se também deve ser aplicado quando o fabricante utiliza a abordagem CPC para determinação do limite de ingestão aceitável e demonstra a não necessidade de controle desta nitrosamina**



## Resposta – 3.2.S.3.2

Por gentileza a Anvisa poderia esclarecer se tal protocolo também se aplica ao fabricante do IFA quando o mesmo determina um limite de ingestão aceitável utilizando a abordagem por CPCA?

**Limites determinados a partir da abordagem CPCA podem ser avaliados durante a revisão da qualidade. É importante que esteja claro o cumprimento do algoritmo, demonstrando como a classificação foi obtida.**

Caso a resposta da Anvisa seja positiva para necessidade do protocolo a Anvisa entende que em pedido de CADIFA o fabricante do IFA quem deve realizar este protocolo e para o portfólio (DIFA sem CADIFA) o protocolo seria via farmacêutica?

**Os peticionamentos relacionados ao DIFA em pedidos de solicitação de CADIFA devem ser realizados pelo detentor do DIFA.**



Ainda esclarecer se o protocolo deverá ser realizado somente quando o fabricante passa a controlar a nitrosamina na especificação do IFA utilizando tal abordagem ou se também deve ser aplicado quando o fabricante utiliza a abordagem CPCA para determinação do limite de ingestão aceitável e demonstra a não necessidade de controle desta nitrosamina

**Não é esperado protocolo de avaliação para a área de segurança e eficácia quando o limite for determinado pela abordagem CPCA**



## Pergunta – 3.2.S.4.1

**Como ainda recebemos dúvidas de alguns fabricantes de medicamento, gostaríamos da confirmação da COIFA de que testes como controle microbiológico, tamanho de partícula e polimorfo só devem constar na CADIFA se for solicitado algum grau específico de material.**

Testes relacionados ao controle microbiológico podem ser necessários no IFA, à depender do caso, ou pode ser necessária haver justificativa para sua ausência, podendo haver questionamento durante a análise. De forma geral, quando não há presença de água na última etapa de obtenção do IFA, não se espera justificativa para ausência de controle microbiológico e os teste podem ser suprimidos sem maiores justificativas.

**Ainda, entendemos que as especificações e métodos para estes testes devem, em geral, serem submetidos à ANVISA pelo fabricante do medicamento.**

À GQMED.



## Pergunta - 3.2.S.4.1

**Considerando que o método farmacopeico vigente trata a impureza x como uma impureza inespecífica, com limite de controle estabelecido em 0,10%, e que essa impureza foi caracterizada e identificada internamente, gostaríamos de saber: a inclusão de uma especificação individualizada para essa impureza, com limite de 0,15%, descaracteriza o método farmacopeico original? Seria possível ainda sim, realizar uma validação parcial para este método.**

O uso de uma especificação superior a descrita na farmacopeia, ainda que dentro dos limites de qualificação preconizados pelo Guia ICH Q3A, requer uma nova validação para linearidade, precisão e exatidão, ou seja, para comprovar a adequabilidade do intervalo.

A especificação do IFA não poderá ser considerada farmacopeica.



## Pergunta – 3.2.S.7

**Conforme disposto no ICH Q6A, o conjunto de métodos utilizados no estudo de estabilidade do IFA deve ser indicativo de estabilidade, e não cada método isoladamente. Por exemplo, se a monografia do IFA incluir um teste de teor por titulometria, sua falta de seletividade pode ser compensada por um método indicativo de estabilidade, como o teste de substâncias relacionadas por HPLC. Nesse tipo de situação, o que se espera do estudo de degradação forçada realizado pelo fabricante do IFA? Será aceitável tecnicamente conduzir o estudo apenas com o teste por HPLC mediante justificativa?**

Quando dois métodos diferentes são empregados, para análise de teor e impurezas, estes deverão ser utilizados nos estudos para análise das amostras submetidas aos estudos de degradação forçada.

É possível que o estudo de degradação forçada tenha sido conduzido apenas com o método destinado a quantificar os produtos de degradação, método de substâncias relacionadas. Neste caso, é possível que o teor seja analisado a partir do método de análise dos produtos de degradação. Nesse contexto, deverá ser demonstrado, minimamente, que a faixa do método é adequada para quantificar o teor ou a amostra deverá ser diluída. O teor será calculado a partir de um padrão externo, e não por normalização ou porcentagem de área. O método de cálculo das impurezas individuais e totais deverá ser o modo definido no método utilizado, ou que se pretende utilizar, para análise.



## Pergunta – 3.2.S.5

**Considerando que já fomos cobrados a apresentar relatórios dos padrões utilizados rotineiramente, gostaríamos de confirmar: essa solicitação representa uma prática que será adotada de forma sistemática pela COIFA ou trata-se de uma avaliação caso a caso?**

Têm que ser apresentadas as **informações** de caracterização dos padrões de impurezas utilizados rotineiramente.

A solicitação de informações na seção S.5 do DIFA normalmente ocorre quando há **dados ausentes**, como, por exemplo, os de padrões de impurezas. Em alguns casos, atualizações também são identificadas e solicitadas por meio de notificação de exigência.

Em casos específicos, a Anvisa pode solicitar caracterização detalhada do padrão de referência, especialmente diante da complexidade estrutural do IFA e da ausência de padrões oficiais. Trata-se de avaliação caso a caso, mas essa necessidade pode ser antecipada pela empresa quando o DIFA envolve IFAs estruturalmente complexos, como aqueles com múltiplos centros quirais ou situações em que a configuração da molécula só pode ser confirmada por um conjunto de técnicas analíticas avançadas, incluindo, quando aplicável, difração de raios X de monocrystal.



# Pergunta – 3.2.S.7

**Existe alguma iniciativa de revisão da norma em relação aos cuidados de conservação da CADIFA?**

**Exemplo:** As CADIFAs que deveriam considerar o cuidado de conservação <25°C, sem o limite mínimo, estão sendo emitidas considerando o cuidado de conservação de 15 °C a 25 °C nos dois idiomas (português/inglês). 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 a temperatura ambiente é inferior a 15°C.

Os cuidados de conservação devem estar alinhados ao que determina a RDC 318/2019. Ainda, para descrição dos cuidados de conservação na versão em inglês, eles devem estar descritos conforme o apêndice 2, do documento WHO TRS 1010, Anexo 10.

Qualquer alteração nesse sentido, apenas com a revisão da RDC 318/2019.

P&R RDC  
359/2020  
2ª edição



# Resposta – P&R da RDC 359/2020

Cuidados de Conservação (RDC 318/2020)	Storage conditions (WHO TRS 1010, Annex 10)	Estudos de estabilidade de Longa Duração Long term stabilities studies
-25°C a -15°C	Store in freezer	-20°C±5°C
Refrigeração (2-8°C)	Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C)	5±3°C
Temperatura ambiente controlada (entre 15°C e 25°C)	Do not store above 25 °C	25°C±2°C/60%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) – proteger da umidade	Do not store above 30 °C – protect from moisture	30°C±2°C/70%UR±5%UR 30°C±2°C/65%UR±5%UR
Temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C)	Do not store above 30 °C	30°C±2°C/75%UR±5%UR

P&R RDC  
359/2020  
2ª edição



# Indeferimentos

Obrigado.

Fonte: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
Acesso: 10/03/2023