

**ORIENTAÇÃO DE SERVIÇO Nº 58/COIFA/DIRE2/ANVISA, DE 18 DE FEVEREIRO DE 2019**

Dispõe sobre a análise de petições relacionadas ao registro de insumos farmacêuticos ativos e aos dossiês de insumos farmacêuticos ativos submetidos em processos de medicamentos no âmbito do Decreto nº 8.077, de 2013, da Lei nº 9.784, de 1999, da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 2005, e da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 2009.

**A Diretora da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe confere o art. 44, IV, aliado ao art. 54, II, § 2º do Regimento Interno aprovado pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, e

considerando a necessidade de otimizar as análises das petições de registro e pós-registro de insumos farmacêuticos ativos no âmbito da Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos (COIFA/GRMED/GGMED), em conformidade com o que dispõe o Decreto nº 8.077, de 2013, que estabelece a possibilidade de simplificar e agilizar os procedimentos;

considerando a Lei nº 9.784, de 1999, que estabelece obediência ao princípio da eficiência pela Administração Pública;

considerando a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 2005, que estabelece que *não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo*, resolve:

Art. 1º Estabelecer, para a Coordenação de Registro de Insumos Farmacêuticos Ativos - COIFA, os procedimentos para a análise e decisão relativamente às petições de registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e aos dossiês de IFA (DIFA) em processo de medicamento, protocolados nesta Anvisa, na forma adiante exposta.

Art. 2º A COIFA deve basear o procedimento de análise das petições de registro de IFA seguindo o que estabelecem a Lei nº 6.360, de 1976, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 2009, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 45, de 2012, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 69, de 2014, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 2017, e esta Orientação de Serviço.

Art. 3º A COIFA deve basear o procedimento de análise de DIFA em processos de medicamento seguindo o que estabelecem a Lei nº 6.360, de 1976, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 2007 ou a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 2007 ou a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 60, de 2014 ou a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 2017 – nos casos de registro de medicamentos de acordo com a data de protocolo, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016 – nos casos de pós-registro de medicamentos, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 45, de 2012, a Resolução da Diretoria Colegiada -RDC nº 166, de 2017 e esta Orientação de Serviço.

Art. 4º Para fins de execução de qualquer procedimento de análise das petições de registro de IFA ou de DIFA em processo de medicamento, o dossiê que acompanha as respectivas petições deve conter todos os documentos previstos nos regulamentos sanitários vigentes.

Art. 5º A partir das informações analisadas, deve ser possível estabelecer a qualidade do IFA.

Art. 6º Serão três os procedimentos adotados conforme esta Orientação de Serviço:

1. Procedimento simplificado de deferimento – registro de insumo farmacêutico ativo
2. Procedimento simplificado de deferimento – registro de medicamento
3. Procedimento simplificado de indeferimento – registro de insumo farmacêutico ativo

Art. 7º Para o “procedimento simplificado de deferimento – registro de insumo farmacêutico ativo”, a COIFA deverá inicialmente identificar os processos da fila que tenham um mesmo IFA fabricado por um mesmo fabricante, possuindo assim potencial de serem considerados equivalentes.

Art. 8º Como próximo passo, deverá ser feita uma consulta ao fabricante do IFA, via e-mail ([api@anvisa.gov.br](mailto:api@anvisa.gov.br)) para verificar se o grau de qualidade do IFA fornecido às diversas solicitantes é equivalente. O grau de qualidade, nesse contexto, contempla:

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

Art. 9º Para os casos em que o grau de qualidade seja equivalente, deverá ser solicitado ao fabricante uma declaração listando todos os itens supracitados e todas as empresas para as quais fornece o IFA.

Art. 10. Os processos de registro de IFAs declarados equivalentes terão a sua situação alterada para “em análise” e deverá ser enviado um ofício para as empresas solicitantes com esclarecimentos a respeito do procedimento.

Art. 11. Após a conclusão da análise do primeiro entre os processos que possuam DIFAs considerados equivalentes, deverá ser solicitado ao fabricante que envie uma versão completa e atualizada do DIFA (parte aberta + parte restrita) diretamente à ANVISA, contemplando todas as alterações decorrentes de exigências. A esse documento atribuir-se-á um número de processo, que será informado ao fabricante.

Art. 12. Deve-se solicitar ainda que o fabricante encaminhe versão atualizada da parte aberta às demais empresas solicitantes.

Art. 13. Deve-se requerer, via ofício eletrônico, que as solicitantes aditem aos respectivos processos de registro a versão atualizada da parte aberta, após conferência de que se refere ao IFA pleiteado, e informem, via e-mail ([coifa@anvisa.gov.br](mailto:coifa@anvisa.gov.br)), o número do expediente.

Art. 14. Após o recebimento de toda a documentação (versão completa, enviada pelo fabricante e parte aberta, enviada pelas solicitantes), a COIFA deverá fazer uma conferência dos documentos. Caso se conclua que a documentação é equivalente àquela aprovada no processo inicialmente deferido, procede-se ao deferimento das demais petições de registro de IFA, fora da ordem cronológica. Não serão feitas exigências diretamente ao fabricante, no entanto, poderão ser solicitados esclarecimento de tópicos pontuais.

Art. 15. Nos casos em que o fabricante informar que o grau de qualidade do IFA é distinto, a análise deverá seguir o fluxo usual.

Art. 16. Para o “procedimento simplificado de deferimento – registro de medicamento”, em parceria com a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Registro de Medicamentos Sintéticos (GRMED) e com a Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos (GEPRE), a COIFA deverá inicialmente identificar dossiês de um mesmo IFA fabricado por um mesmo fabricante em processos de medicamento, possuindo assim potencial de serem considerados equivalentes.

Art. 17. A partir do levantamento obtido, um dos dossiês considerados potencialmente equivalentes terá sua análise iniciada pela COIFA. Para tal dossiê, a Coordenação enviará uma Notificação de Exigência na qual será requerido o envio à conta [api@anvisa.gov.br](mailto:api@anvisa.gov.br) do contato (nome, telefone/fax e e-mail) do responsável por assuntos relacionados ao DIFA na empresa fabricante do IFA, quando o mesmo não estiver indicado na documentação. A análise desse dossiê e as suas exigências serão realizadas em petição específica denominada “11302 – Aditamento - análise de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA)”, a ser criada dentro do processo de medicamento. Na sequência, os arts. 8º e 9º desta Orientação de Serviço devem ser atendidos.

Art. 18. Para os demais dossiês, a informação de que a análise do DIFA seguirá o procedimento simplificado ocorrerá na Notificação de Exigência referente à tecnologia farmacêutica do medicamento, em sua respectiva petição de registro ou de pós registro.

Art. 19. Os arts. 11, 12, e 13 desta Orientação de Serviço devem ser atendidos. Após o recebimento de toda a documentação (versão completa, enviada pelo fabricante e parte aberta, enviada pelas solicitantes), a COIFA deverá fazer uma conferência dos documentos. Caso se conclua que a documentação é equivalente ao DIFA inicialmente aprovado, procede-se com a aprovação dos demais dossiês. Não serão feitas exigências diretamente ao fabricante, no entanto, poderão ser solicitados esclarecimento de tópicos pontuais.

Parágrafo único. Também deve ser requerido que a empresa solicitante faça uma avaliação da parte aberta atualizada do DIFA a ser apresentada e, caso sejam identificadas alterações nas especificações do fabricante do IFA em relação à condição previamente apresentada no processo, deverá ser apresentada uma discussão técnica do fabricante do

medicamento a respeito do impacto dessas alterações sobre as especificações dos controles de qualidade do IFA e do medicamento realizados por ele, acompanhada das provas de registro necessárias para comprovar a manutenção da qualidade do IFA e do medicamento pelo fabricante do medicamento.

Art. 20. Para o “procedimento simplificado de indeferimento – registro de insumo farmacêutico ativo”, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 2005, deverá ser aplicado o indeferimento sem exigência a todas as petições de registro de IFA que *não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo*.

Art. 21. O procedimento simplificado de indeferimento deverá ser aplicado aos seguintes casos:

1. Petição de certificação de boas práticas de fabricação relacionada ao fabricante do IFA indeferida ou em condição insatisfatória;
2. Ausência dos documentos técnicos estabelecidos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 57, de 2009, principalmente os relacionados a:

#### 5.2. Processo de fabricação do IFA:

a) ausência de informação relacionada a Fabricante(s): nome, endereço completo, empresa responsável por cada etapa do processo de fabricação e controle de qualidade (incluindo contratada, terceiros).

b) ausência da Descrição do processo produtivo, incluindo materiais, equipamentos e condições de operação (por ex. faixas de temperatura, de pressão, de pH, de tempo, de velocidade de agitação etc); e dos controles em processo.

d) Ausência da descrição do Fluxograma do processo produtivo com indicação da formação de intermediários e de possíveis impurezas, incluindo a elucidação das respectivas estruturas químicas, no caso de não haver o descritivo da obtenção do IFA.

e) Ausência de Indicação das matérias primas, solventes, catalisadores, etc.

g) Ausência de Especificações das matérias-primas.

#### 5.2.2 Ausência de discussão do perfil de impureza:

5.3.2 Ausência de Cópia de laudo de controle de qualidade de três lotes produzidos, com identificação do IFA, número de lote, valores de referência e resultados dos testes realizados.

#### 5.3.3 Ausência de validação de metodologia *in-house*.

5.5 - Relatório de estabilidade- Ausência de estudos de estabilidade, ou estudos de estabilidade realizados em condição diversa daquela preconizada pela Orientação de Serviço nº 2/2013.

Art. 22. Esta Orientação de Serviço entra em vigor na data de sua publicação.

ALESSANDRA BASTOS SOARES