

Agência Nacional de Vigilância Sanitária | Anvisa

Brazilian Health Regulatory Agency | Anvisa



# PERGUNTAS & RESPOSTAS

Frequently Asked Questions, RDC nº 359/2020, 1<sup>st</sup> edition, September 18, 2020

**Assunto:**

RDC nº 359/2020

1ª edição

Brasília, 18 de setembro de 2020

**Coordenação de Insumos Farmacêuticos Ativos**

Patrícia Fernandes Nantes de Castilho

**Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos**

Raphael Sanches Pereira

**Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**

Gustavo Mendes Lima Santos

## SUMÁRIO

### TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUÇÃO   INTRODUCTION .....	2
II.	ESCOPO   SCOPE .....	2
III.	PERGUNTAS E RESPOSTAS   FREQUENTLY ASKED QUESTIONS .....	2
<b>1.</b>	<b>GERAL   GENERAL:</b> .....	<b>2</b>
1.1.	A Resolução – RDC nº 359/2020 estará disponível em inglês?   Is Resolution – RDC nº 359/2020 available in English?.....	2
1.2.	O que é DIFA?   What is DIFA?.....	3
1.3.	O que é CADIFA?   What is CADIFA?.....	3
1.4.	Para qual IFA se aplica a CADIFA?   Is CADIFA applicable for which API? .....	3
1.5.	Quem pode solicitar a CADIFA?   Who does apply for CADIFA? .....	4
1.6.	Quando eu devo solicitar a CADIFA?   When should I apply for CADIFA?.....	4
1.7.	O que é o número de referência do DIFA?   What is DIFA reference number?.....	5
1.8.	Como eu solicito a CADIFA?   How do I apply for a CADIFA? .....	5
1.9.	Quanto é a taxa para os pedidos relacionados a CADIFA?   Which are the fees applicable for applications related to CADIFA?.....	6
1.10.	A CADIFA substituirá o CBPF de IFA?   Will CADIFA replace Anvisa API GMP certificate? .....	6
1.11.	Quando eu devo solicitar o CBPF de IFA emitido pela Anvisa?   When should I apply for an Anvisa API GMP certificate? .....	7
1.12.	É necessário CBPF de IFA para a solicitação de CADIFA?.....	7
1.13.	Existe uma ordem para as solicitações de registro ou pós-registro de medicamento, de CADIFA e de CBPF de IFA? Are there sequential steps for the marketing authorization/post-approval change, CADIFA and Anvisa API GMP certificate applications?.....	7
1.14.	Quanto tempo a Anvisa tem para analisar minha solicitação de CADIFA?   How long does Anvisa take to assess my CADIFA application?.....	8
1.15.	Do que será composto o número da CADIFA?   What does the CADIFA number consist? .....	9
1.16.	A CADIFA possui renovação?   Does CADIFA have a renewal procedure?.....	9
1.17.	Quais são as petições relacionadas a CADIFA?   Which are the applications related to the CADIFA?.....	9
1.18.	A Anvisa terá um banco de dados público com as CADIFAs emitidas?   Does Anvisa have a public list of valid CADIFAs?.....	10
<b>2.</b>	<b>MANIFESTAÇÃO DE INTERESSE   EXPRESSION OF INTEREST:</b> .....	<b>10</b>

2.1. Quando eu posso peticionar uma Manifestação de Interesse?   When may I apply for an Expression of Interest?.....	10
2.2. O que eu submeto na Manifestação de Interesse?   What should I submit in an Expression of Interest application? .....	10
2.3. Quanto tempo a Anvisa tem para analisar a Manifestação de Interesse?   How long does Anvisa take to assess my Expression of Interest application? .....	10
2.4. Se após o peticionamento da Manifestação de Interesse surgir algum projeto de registro ou pós-registro de medicamento que necessite da CADIFA, como o detentor do DIFA deve proceder?   What should I do if a marketing authorization applicant/holder requires a CADIFA for my DIFA submitted in an Expression of Interest application ?.....	11
<b>3. MÓDULO 1   MODULE 1:</b> .....	11
3.1. Quais são os documentos administrativos?   Which are the administrative documents? .....	11
3.2. Onde posso encontrar o Formulário de Petição?  Where can I find the application form template? .....	11
3.3. Os modelos das declarações podem ser alterados?   May I change the content of declarations? .....	12
<b>4. MÓDULO 2   MODULE 2:</b> .....	12
4.1. A submissão do módulo 2 é obrigatória?   Is the submission of Module 2 mandatory?.....	12
4.2. O que eu devo submeter no módulo 2? What information should be included in Module 2? .....	12
<b>5. MÓDULO 3   MODULE 3:</b> .....	12
5.1. O art. 37 da Resolução – RDC nº 359/2020 solicita estudo clínico?   Does the art. 37 of Resolution – RDC nº 359/2020 require clinical studies?.....	12
<b>6. GERENCIAMENTO DO CICLO DE VIDA DO DIFA (ANEXO II DA RESOLUÇÃO – RDC Nº 359/2020)   DIFA LIFECYCLE MANAGEMENT (ANNEX II OF RESOLUTION – RDC Nº 359/2020):</b>	13
6.1. Quais documentos devo apresentar na mudança?   Which documents should be submitted in a change application? .....	13
6.2. O que é a mudança “menor por exclusão” e quais documentos devo apresentar?   What is a “minor by default” change and which documents should I provide in its application? .....	13
6.3. Tabela 2.6 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 peticionar a alteração da frequência de testes no controle de materiais de partida, reagentes ou solventes utilizados nas etapas sintéticas?   Table 2.6 Change in test procedure for in process tests or limits applied during the manufacture of API or specification limits for a starting material /reagent/intermediate: how does classify the change in the frequency of tests in the control of raw material, reagents and solvents used in the route of synthesis? .....	14
6.4. Tabela 2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA: a exclusão do teste relacionado ao parâmetro físico é de notificação anual?   Table 2.7 Change in the specification	

parameters and/or limits of the API: is the deletion of physical properties related tests annual notification? .....	14
6.5. Tabela 2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA: como peticionar a exclusão do teste de metais pesados e inclusão do sumário de análise de risco?   Table 2.7 Change in the specification parameters and/or limits of the API: how should the application for heavy metals test deletion and introduction of a RMS (risk management summary) regarding elemental impurities be done? .....	15
6.6. Tabela 2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA: o detentor do DIFA, por meio de um histórico de controles de lotes, verificou que o solvente utilizado na síntese do material de partida não é um potencial contaminante do IFA e propõe tirá-lo da especificação do IFA, como enquadrar?   Table 2.7 Change in the specification parameters and/or limits of the API: how classify the deletion of a solvent used in the synthesis of a raw material in the specification of API, due to historical batch analysis? .....	15
<b>7. REVOGAÇÃO DA RESOLUÇÃO – RDC nº 57/2009   REVOKING OF RESOLUTION - RDC nº 57/2009</b> .....	16
7.1. A partir de quando será obrigatória a solicitação de CADIFA?   When will the CADIFA application become mandatory? .....	16
7.2. Eu preciso solicitar CADIFA para o meu registro de IFA, após a revogação da Resolução – RDC nº 57/2009? Do I need to apply for a CADIFA to my API registration, after Resolution – RDC nº 57/2009 is revoked? .....	16
7.3. Devo renovar o meu registro de IFA até o vencimento dele?   Should I renew may API registration until it expires? .....	17
7.4. Devo utilizar o anexo II da Resolução – RDC nº 359/2020 para o pós-registro do meu IFA até o seu vencimento dele?   Should I follow the annex II of Resolution – RDC nº 359/2020 for my API lifecycle management until it expires? .....	17
7.5. Após a revogação da Resolução – RDC nº 57/2009 eu posso solicitar o cancelamento do meu registro de IFA?   After Resolution – RDC nº 57/2009 being revoked, may I request my API registration withdrawn?.....	18
IV. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS .....	18
V. HISTÓRICO DE EDIÇÕES   DOCUMENT HISTORY.....	18

## I. INTRODUÇÃO | INTRODUCTION

A [Resolução – RDC nº 359/2020](#), de 27 de março de 2020, foi publicada em 1º de abril de 2020. Ela institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) aplicável aos insumos farmacêuticos ativos (IFA) utilizados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares.

The [Resolution – RDC nº 359/2020](#), March 27, 2020, published in April 1st, 2020, instituted The Active Pharmaceutical Ingredient Dossier (DIFA) and the Letter of Suitability of the Active Pharmaceutical Ingredient (CADIFA) applicable to active pharmaceutical ingredients (API) used in the manufacture of new, innovator, generic and similar drug products.

O [Manual CADIFA nº 01, 1ª versão](#), descreve informações e requerimentos adicionais sobre os procedimentos administrativos relacionados a solicitação da CADIFA.

The [CADIFA Guidance nº 01, 1st version](#), describes detailed information and requirements about administrative procedures related to CADIFA applications.

A Anvisa disponibiliza ainda o [Site COIFA](#) com o consolidado de informações e documentos relacionados a IFA da Anvisa e de outras autoridades regulatórias relevantes.

Anvisa also provides [API Department \(Quality Assessment\) website](#) with information and documents related to APIs from Anvisa and other relevant regulatory authorities.

## II. ESCOPO | SCOPE

Este Perguntas & Respostas é aplicável a todos os petições relacionados a CADIFA, bem como a manutenção dos registros de IFA válidos remanescentes.

This document should be used for all CADIFA-related applications, as well as for valid API marketing authorization management.

## III. PERGUNTAS E RESPOSTAS | FREQUENTLY ASKED QUESTIONS

### 1. GERAL | GENERAL:

#### 1.1. **A Resolução – RDC nº 359/2020 estará disponível em inglês? | Is Resolution – RDC nº 359/2020 available in English?**

Sim. A Resolução – RDC nº 359/2020 está disponível também em inglês [aqui](#).

Yes, it is available [here](#).

## 1.2. O que é DIFA? | What is DIFA?

DIFA (dossiê de insumo farmacêutico ativo) é o conjunto de documentos administrativos e de qualidade de um insumo farmacêutico ativo (IFA) que deverá ser submetido à Anvisa para a solicitação de CADIFA.

DIFA (active pharmaceutical ingredient dossier) is the collection of administrative and technical documents concerning the active pharmaceutical ingredient (API) which should be submitted for a CADIFA application.

A sua organização deve seguir o disposto no [Manual CADIFA nº 01, 1ª versão](#) e atender aos requisitos dispostos na [Resolução – RDC nº 359/2020](#).

Its organization must follow [CADIFA Guidance nº 01, 1<sup>st</sup> version](#) and Resolution – RDC nº 359/2020 requirements.

## 1.3. O que é CADIFA? | What is CADIFA?

CADIFA (carta de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo) é o instrumento administrativo que atesta a adequação do DIFA (dossiê de insumo farmacêutico ativo) à Resolução – RDC nº 359/2020. Em outras palavras, atesta que a qualidade do IFA (insumo farmacêutico ativo) é adequadamente controlada pelo conjunto de testes que compõem sua especificação. A CADIFA não substitui o certificado de análise nem garante que um lote do IFA atenda as especificações.

CADIFA (letter of suitability of the active pharmaceutical ingredient) is the administrative instrument that attests the compliance of a DIFA (active pharmaceutical ingredient dossier) with the requirements of Resolution – RDC nº 359/2020. In other words, it attests that the quality of the API (Active pharmaceutical ingredient) is suitably controlled by the tests that comprise its specification. A CADIFA does not replace a certificate of analysis nor does it ensure that a batch of the drug substance or active pharmaceutical ingredient is of suitable quality.

## 1.4. Para qual IFA se aplica a CADIFA? | Is CADIFA applicable for which API?

A CADIFA é aplicável ao IFA sintético e semissintético utilizado na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares (art. 2º, Resolução – RDC nº 359/2020). Por exemplo, aplica-se ao IFA peptídeo sintético. Para todos esses, o IFA deve possuir CADIFA válida para deferimento da petição de registro ou pós-registro de medicamento associada.

CADIFA is applicable for synthetic and semi-synthetic API used in the manufacture of new, innovator, generic and similar drug products (art. 2º, Resolution – RDC nº 359/2020). For instance, it is applicable to synthetic peptides. For all of them, it is necessary a valid CADIFA for an associated marketing authorization or post-approval change application approval.

Para IFA que a Anvisa não emita CADIFA (§ 1º, art. 2º, Resolução – RDC nº 359/2020), quando submetidos, em associação com outros IFAs, em registro ou pós-registro de medicamentos novos,

inovadores, genéricos e similares, conforme Resolução – RDC nº 200/2017 e Resolução – RDC nº 73/2016, deve ser apresentada a documentação requerida para IFA em legislação específica:

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

For APIs for which the CADIFA is not applicable API (§ 1º, art. 2º, Resolution – RDC nº 359/2020), when used in the manufacture, as fixed dosed combinations, of new, innovator, generic and similar drug products, according to Resolution – RDC nº 200/2017 e Resolution – RDC nº 73/2016, the API documents must follow specific resolution:

- a) For specific products, [Resolution – RDC nº 24/2011](#);
- b) For herbal products, [Resolution – RDC nº 26/2014](#); e
- c) For biotechnological/biological products, [Resolution – RDC nº 55/2010](#).

Ainda, não se aplica a radiofármacos ([Resolução – RDC nº 64/2009](#)).

It is also not applicable to radiopharmaceuticals ([Resolution – RDC nº 64/2009](#)).

### **1.5. Quem pode solicitar a CADIFA? | Who does apply for CADIFA?**

A solicitação de CADIFA deverá ser realizada pelo detentor do DIFA, que é a “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” (inciso III, art. 3º da Resolução – RDC nº 359/2020). Preferencialmente, o detentor do DIFA é o fabricante do IFA. Não é aceita a submissão de documentação por terceiros que não o detentor do DIFA.

The CADIFA application must be requested by the DIFA holder. According to Resolution – RDC nº 359/2020, DIFA holder is a “company that possesses the knowledge about the entire manufacturing process of the API and under whose oversight the manufacture of the API is conducted, from the introduction of the starting material.” Preferably, the DIFA holder should be the manufacturer of API. Submission by third parties is not accepted.

O detentor do DIFA no exterior poderá fazer a sua solicitação, por meio dos sistemas da Anvisa, após o seu cadastro.

The foreign DIFA Holder can apply for CADIFA through Anvisa’s systems, after the Registry Procedure.

### **1.6. Quando eu devo solicitar a CADIFA? | When should I apply for CADIFA?**

A solicitação de CADIFA deve ocorrer de forma prévia e associada à petição de registro ou pós-registro de medicamento. Para ter CADIFA associada, o detentor do DIFA deve fornecer (1) carta ao solicitante/detentor do registro de medicamento, com o número de referência do DIFA, autorizando o uso do seu DIFA como parte da análise da petição de registro ou pós-registro do



medicamento; ou (2) cópia da CADIFA com a declaração de acesso preenchida, pelo detentor do DIFA, em nome do solicitante/detentor de registro do medicamento, quando o IFA já tem CADIFA.

In order to apply for a CADIFA, a DIFA must be submitted to Anvisa by the DIFA holder. A CADIFA application must be previous and associated to a marketing authorization or post-approval change application. In order to have an associated CADIFA, the DIFA holder must provide either (1) a letter to the MAH, with the DIFA's reference number, authorizing the use of the DIFA as part of marketing authorization or post approval change application; or (2) a copy of the CADIFA with the declaration access filled on behalf of the MAH by DIFA holder, when a CADIFA has already been issued for that API.

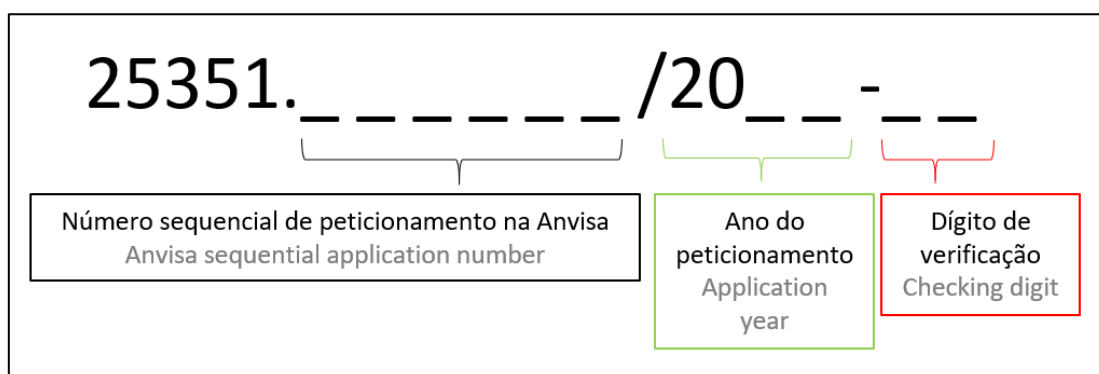
Adicionalmente, a seu critério, a Anvisa poderá demandar a solicitação de CADIFA não associada a registro ou pós-registro de medicamento, após o deferimento de uma manifestação de interesse ou por convite público da Dicol (Diretorial Colegiada).

Additionally, at its discretion, Anvisa may request standalone CADIFA applications after the approval of an Expression of Interest or through a public invitation Dicol (Anvisa Board of Directors).

### 1.7. O que é o número de referência do DIFA? | What is DIFA reference number?

O número de referência do DIFA é o número do processo de solicitação da CADIFA. Ele tem o seguinte formato: 25351.NNNNNN/AAAA-DV, onde N = número de 0 a 9, AAAA = ano do peticionamento e DV = dígito verificador.

DIFA reference number is the process number issued to a CADIFA application. In general, it follows the below structure: 25351.XXXXX/YYYY-CD, where N = number from 0 to 9, YYYY = year of application and CD = check digit.



**Figura 1: Número de referência do DIFA.**

**Figure 1: DIFA reference number.**

### 1.8. Como eu solicito a CADIFA? | How do I apply for a CADIFA?

Com exceção do peticionamento do cumprimento de exigência, a submissão de documentos nos peticionamentos relacionados a CADIFA utilizarão o [Peticionamento Eletrônico](#). O sistema Solicita

(mais informações sobre o sistemas estão disponíveis em seu Manual do Usuário, Versão 2.0) deve ser utilizado para:

- recebimento e leitura de documentos provenientes da Anvisa (notificação de exigência, ofícios e CADIFA); e
- protocolo do cumprimento de exigência.

Except for the response application, the submission of documents related to CADIFA applications will be submitted through [Petição Eletrônica](#). The Solicita system must be used for:

- Accessing communications issued by Anvisa (i.e., deficiency letters, other letters and the CADIFA); and
- Submitting responses to deficiency letters.

Todos os procedimentos administrativos para a solicitação de CADIFA estão disponíveis no [Manual CADIFA nº 01, 1ª versão](#).

All administrative procedures related to CADIFA applications are provided in [CADIFA Guidance nº 01, 1<sup>st</sup> version](#).

### **1.9. Quanto é a taxa para os petições relacionados a CADIFA? | Which are the fees applicable for applications related to CADIFA?**

Por ausência de previsão legal, as petições relacionadas a CADIFA estão dispensadas do pagamento de Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS).

Due to the absence of legal provision, applications related to CADIFA are exempted from Health Regulatory Fee (TFVS).

### **1.10. A CADIFA substituirá o CBPF de IFA? | Will CADIFA replace Anvisa API GMP certificate?**

A avaliação do DIFA não tem como objetivo verificar o cumprimento das boas práticas de fabricação (BPF), embora o fabricante tenha que assegurar que o IFA é produzido conforme os requerimentos de BPF. Assim, a CADIFA não é equivalente ao CBPF (certificado de boas práticas de fabricação) nem o substitui.

Although the manufacturer must ensure that the API is produced according to GMP (good manufacturing practice) requirements, the assessment of a CADIFA application does not have the purpose of verifying GMP compliance. Therefore, a CADIFA is neither equivalent to a GMP certificate nor does it replace it.

### **1.11. Quando eu devo solicitar o CBPF de IFA emitido pela Anvisa? | When should I apply for an Anvisa API GMP certificate?**

A solicitação de CBPF de IFA deve ser apresentada no registro de medicamento (art. 23-A da RDC 200/2017) e nos pós-registros do item 1 do anexo I da RDC 73/2016 que requererem o documento 3.

The application for an API GMP certificate should be presented in a marketing authorization (art. 23-A of RDC 200/2017) and post-approval change application (item 1 annex I of RDC 73/2016, when document 3 is required).

### **1.12. É necessário CBPF de IFA para a solicitação de CADIFA?**

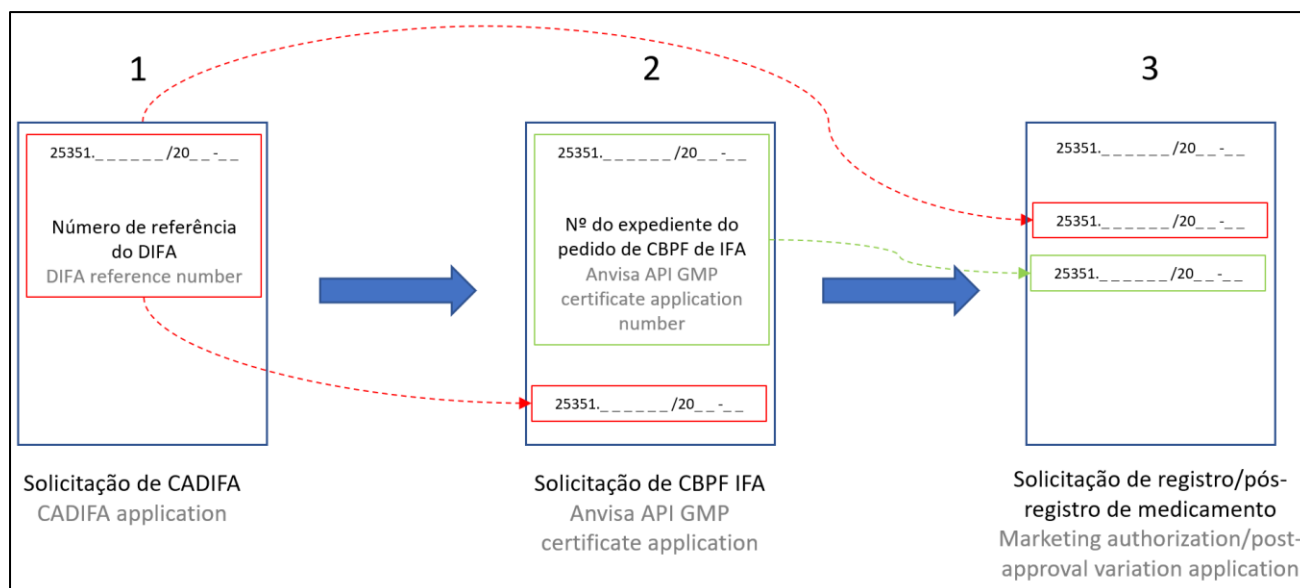
A emissão da CADIFA não é condicionada a um CBPF de IFA válido, mas ao cumprimento das boas práticas de fabricação. A CADIFA e o CBPF de IFA válidos são necessários para o deferimento do registro ou pós-registro de medicamento associado. Portanto, entendemos que apesar de não ser necessária para a solicitação de CADIFA, a solicitação do CBPF deverá ocorrer paralelamente. Caso seja verificada a não emissão do CBPF de IFA ou sua invalidação, a CADIFA em análise poderá ser indeferida e a CADIFA já emitida poderá ser cancelada ou suspensa.

Although the Anvisa API GMP (good manufacturing practice) certificate is not necessary for the CADIFA to be granted, the manufacturer must ensure that the API is produced according to GMP requirements. A valid CADIFA and Anvisa API GMP certificate are necessary for the approval of an associated marketing authorization or post-approval change application. Therefore, we understand that the request for CADIFA and Anvisa API GMP certificate should be in parallel. When an API GMP certificate is not issued or is withdrawn, the CADIFA application may be rejected or, if already valid, suspended and withdrawn.

### **1.13. Existe uma ordem para as solicitações de registro ou pós-registro de medicamento, de CADIFA e de CBPF de IFA? Are there sequential steps for the marketing authorization/post-approval change, CADIFA and Anvisa API GMP certificate applications?**

Na solicitação do registro ou pós-registro de medicamento, deve-se ter o número de referência do DIFA (ou a CADIFA) e o número do expediente da solicitação do CBPF de IFA. Deverá constar no formulário para solicitação do CBPF de IFA, o número de referência do DIFA. Portanto, a Anvisa sugere a seguinte ordem: (1) solicitação de CADIFA; (2) solicitação de CBPF de IFA; e (3) solicitação de registro/pós-registro de medicamento.

The DIFA reference number and the Anvisa GMP certification application must be provided in the marketing authorization/post-approval application. The DIFA reference number should be mentioned in the Anvisa GMP certification application form. Therefore, Anvisa suggests the following order: (1) CADIFA application; (2) Anvisa API GMP certificate application; and (3) marketing authorization/post-approval variation application.



**Figura 2: Sugestão de fluxo para as solicitações.**

**Figure 2: Flow suggestion for applications.**

### 1.14. Quanto tempo a Anvisa tem para analisar minha solicitação de CADIFA? | How long does Anvisa take to assess my CADIFA application?

A solicitação de CADIFA quando associada a registro ou pós-registro de medicamento deverá atender aos respectivos prazos dispostos na Lei nº 6.360/1976 (§ 2º, art. 17-A):

- a) Categoria ordinária: 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias para registro e 180 (cento e oitenta) dias para pós-registro de medicamento; e
- b) Categoria prioritária: 120 (cento e vinte) dias para registro e 60 (sessenta) dias, para pós-registro de medicamento.

Associated CADIFA applications will be assessed according to the deadlines for the marketing authorization/post-approval change applications, stated in Federal Law nº 6.360/1976 (§ 2º, art. 17-A):

- a) Ordinary category: 365 (three hundred and sixty-five) days for marketing authorization application and 180 (one hundred eighty) days for post-approval variation application; and
- b) Priority category: 120 (one hundred and twenty) for marketing authorization application and 60 (sixty) days for post-approval variation application.

Adicionalmente, caso faça parte do registro de novo medicamento para doenças raras, deve atender aos prazos da Resolução – RDC nº 205/2017: 60 (sessenta) dias para a primeira manifestação e 45 (quarenta e cinco) dias para análise do cumprimento de exigência, quando aplicável.

Additionally, when associated to a new drug product for rare diseases, Anvisa will follow deadlines stated in Resolution – RDC nº 205/2017: 60 (sixty) days for the initial assessment and 45 (forty-five) days for the response assessment, when applicable.

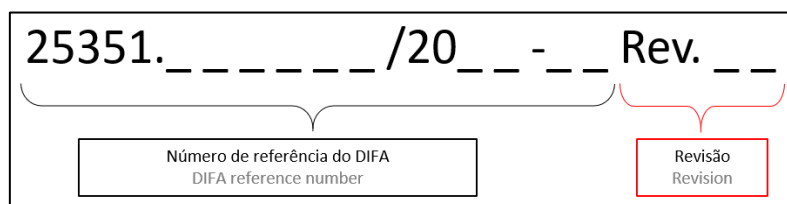
Em todos os casos, os prazos são suspensos quando há emissão de notificação de exigência, tempo que o detentor do DIFA leva para elaborar o cumprimento de exigência. O Cumprimento de Exigência deve ser peticionado em 120 (cento e vinte) dias, pelo detentor do DIFA, após leitura da Notificação de Exigência. Excepcionalmente, quando fizer parte do registro de novo medicamento para doenças raras, deve atender o prazo de 30 (trinta) dias.

In all cases, the time is interrupted by a clock-stop, during which applicants prepare the response to a deficiency letter. A Response must be submitted in 120 (one hundred and twenty) days by DIFA holder after the acknowledgement of the Deficiency Letter. Exceptionally, when associated to a new drug product for rare diseases, the Response must be submitted in 30 (thirty) days.

### 1.15. Do que será composto o número da CADIFA? | What does the CADIFA number consist?

O número da CADIFA será composto do número de referência do DIFA mais a versão da CADIFA. A primeira CADIFA terá a revisão 0 (zero). Após cada revisão, o número será alterado para 1, 2, 3, 4, ..., n, em que “n” é o número da revisão.

The CADIFA number is composed of the DIFA reference number and CADIFA version. The first CADIFA is version 0 (zero). After any revision, the version will be changed to 1, 2, 3, 4, ..., n, where “n” is the revision number.



**Figura 3: Número da CADIFA.**  
Figure 3: CADIFA number.

### 1.16. A CADIFA possui renovação? | Does CADIFA have a renewal procedure?

A CADIFA não possui procedimento de renovação. A manutenção do ciclo de vida do DIFA, com o peticionamento das mudanças, é condição primária para a manutenção da validade da CADIFA.

The CADIFA does not have a renewal procedure. The maintenance of a DIFA’s lifecycle, through changes applications, is the primary condition for a CADIFA to remain valid.

### 1.17. Quais são as petições relacionadas a CADIFA? | Which are the applications related to the CADIFA?

Os códigos para peticionamento estão dispostos na [Lista de Petições Relacionadas a CADIFA](#).

Application codes are available in [List of CADIFA Related Applications](#).

### **1.18. A Anvisa terá um banco de dados público com as CADIFAs emitidas? | Does Anvisa have a public list of valid CADIFAs?**

A CADIFA emitida só será enviada ao seu detentor. No entanto, quando emitida nos termos do parágrafo único do art. 4º (ou seja, nos casos de CADIFA não associada), 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.

After its granting, the CADIFA will be sent only to its holder. However, when a Standalone CADIFA is granted, i.e. after the approval of an Expression of Interest or through a public invitation Dicol (Anvisa Board of Directors), the name of the CADIFA holder, DIFA version, CADIFA number and its status will be published in Anvisa's website.

## **2. MANIFESTAÇÃO DE INTERESSE | EXPRESSION OF INTEREST:**

### **2.1. Quando eu posso peticionar uma Manifestação de Interesse? | When may I apply for an Expression of Interest?**

A Manifestação de Interesse deve ser peticionada quando o detentor do DIFA tiver interesse em obter uma CADIFA e não houver essa demanda por um solicitante/detentor de registro do medicamento.

An Expression of Interest may be submitted when a DIFA holder intends to have a CADIFA through a standalone procedure (i.e., not yet associated to a marketing authorization or post approval change application).

### **2.2. O que eu submeto na Manifestação de Interesse? | What should I submit in an Expression of Interest application?**

Nesse momento, só há o envio do formulário de petição. Após a aprovação da manifestação de interesse, deverá ser peticionada a solicitação de CADIFA não associada.

Only the Application Form should be submitted in this moment. After the expression of interest approval, a Standalone CADIFA should be submitted.

### **2.3. Quanto tempo a Anvisa tem para analisar a Manifestação de Interesse? | How long does Anvisa take to assess my Expression of Interest application?**

Devido a limitação de recursos humanos, a prioridade será a análise de solicitação de CADIFA associada a petições de registro e pós-registro de medicamento, não havendo prazo para análise da manifestação de interesse e solicitação de CADIFA não associada.

Due to human resources limitations, Anvisa will prioritize Associated CADIFA applications. For this reason, there is no deadline for either Expression Interest or Standalone CADIFA application assessment.

#### **2.4. Se após o peticionamento da Manifestação de Interesse surgir algum projeto de registro ou pós-registro de medicamento que necessite da CADIFA, como o detentor do DIFA deve proceder? | What should I do if a marketing authorization applicant/holder requires a CADIFA for my DIFA submitted in an Expression of Interest application ?**

Caso a Manifestação de Interesse não tenha sido apreciada, o detentor do DIFA pode peticionar uma Solicitação de CADIFA Associada e pedir desistência da Manifestação de Interesse. Caso a Manifestação de Interesse tenha sido aprovada, o detentor do DIFA poderá dar o número de referência do DIFA submetido para a Solicitação de CADIFA Não Associada, para que seja utilizado na petição de registro ou pós-registro de medicamento.

If the Expression of Interest was not assessed, the DIFA holder can apply for an Associated CADIFA application and request the closure of the Expression of Interest. If the Expression of Interest was already approved, the DIFA holder may give the DIFA reference number of the Standalone CADIFA application.

### **3. MÓDULO 1 | MODULE 1:**

#### **3.1. Quais são os documentos administrativos? | Which are the administrative documents?**

Verificar no item “4.1. Módulo 1: Informações Administrativas” do [Manual CADIFA nº 01, 1ª versão](#), quais documentos administrativos devem ser apresentados, conforme a petição e tipo de protocolo.

Please verify which administrative documents must be submitted, according to application type and submission format, in “4.1. Module 1: Administrative Information” section of the [CADIFA Guidance nº 01, 1<sup>st</sup> version](#).

#### **3.2. Onde posso encontrar o Formulário de Petição? |Where can I find the application form template?**

O modelo formulário de petição (FP) está disponível [aqui](#). Ele está estruturado de forma atender todos os tipos de petição. Não é necessária a sua submissão no cumprimento de exigência, a não ser que solicitado.

The application form is available [here](#). The template is structured for all types of submissions. Unless otherwise required, the submission of the application form is not required in a Response application.

### **3.3. Os modelos das declarações podem ser alterados? | May I change the content of declarations?**

Os modelos das declarações estão como anexos do FP disponível [aqui](#). Eles devem ser submetidos, quando solicitado, conforme orientações descritas no modelo de FP. A sua ausência ou modificação deve ser justificada no campo 1.1.2 do FP ou no documento “Justificativa”, quando submetido na seção 1.2.2 do módulo 1.

The declaration templates are available as application form annexes [here](#). Declarations must be submitted when required, according to the orientations described in the application form template, and their absence or adjustments must be justified in the field 1.1.2 of the application form or in the section 1.2.2 of module 1, when submitted.

## **4. MÓDULO 2 | MODULE 2:**

### **4.1. A submissão do módulo 2 é obrigatória? | Is the submission of Module 2 mandatory?**

A submissão do módulo 2 é obrigatória quando a solicitação de CADIFA for de protocolo manual, em atendimento ao Guia nº 24/2019. Quando submetido, o formato, organização e granularidade deve atender ao disposto no [Anexo II do Guia 24/2019, versão 01](#).

The module 2 submission is mandatory when the submission format of a CADIFA application is non-electronic, following requirements in “PROTOCOL” section of Guia 24/2019, versão 1. When submitted, the format, organization and granularity must follow the ICH M4Q(R1).

### **4.2. O que eu devo submeter no módulo 2? What information should be included in Module 2?**

Verificar no item “4.2. Módulo 2: Resumo Geral da Qualidade” do [Manual CADIFA nº 01, 1ª versão](#), quais documentos devem ser apresentados, conforme a petição e tipo de protocolo, e no [Anexo II do Guia 24/2019, versão 01](#) quais informações devem constar nesses documentos.

Please verify which documents must be submitted, according to application type and submission format, in “4.2. Module 2: Quality Overall Summary” section of the [CADIFA Guidance nº 01, 1<sup>st</sup> version](#). For the content of Module 2 sections, please refer to ICH M4Q(R1).

## **5. MÓDULO 3 | MODULE 3:**

### **5.1. O art. 37 da Resolução – RDC nº 359/2020 solicita estudo clínico? | Does the art. 37 of Resolution – RDC nº 359/2020 require clinical studies?**

O disposto o art. 37 da RDC 359/2020 não solicita estudo clínico, mas discussão sobre a ocorrência de alterações significativas no processo ou local de fabricação de lotes do IFA que foram utilizados



na fabricação de medicamentos para estudos pré-clínicos, clínicos, de aumento de escala, pilotos e comerciais, se disponíveis. Normalmente, essas etapas ocorrem durante o desenvolvimento de medicamento que utiliza IFA que se enquadre como nova entidade química. Para IFA que não se enquadre como nova entidade química, o detentor do DIFA pode optar por incluir dados de desenvolvimento do processo de fabricação para corroborar a estratégia de controle do IFA proposta, se aplicável.

The disposed in art. 37 of Resolution – RDC nº 359/2020 does not require clinical studies, but a description and discussion on the significant changes made to the manufacturing process or manufacturing site of the API used in non-clinical, clinical or scale-up studies, when applicable. In general, this is applicable for new chemical entities. For APIs not classified as new chemical entities, the DIFA holder may choose to include data from the manufacturing process development to support the control strategy, if applicable.

## **6. GERENCIAMENTO DO CICLO DE VIDA DO DIFA (ANEXO II DA RESOLUÇÃO – RDC Nº 359/2020) | DIFA LIFECYCLE MANAGEMENT (ANNEX II OF RESOLUTION – RDC Nº 359/2020):**

### **6.1. Quais documentos devo apresentar na mudança? | Which documents should be submitted in a change application?**

Deve-se apresentar o Formulário de Peticionamento, os anexos que forem afetados e a documentação comprobatória mínima. Por exemplo, se a mudança envolve novo local de fabricação, devem ser apresentadas declarações do Anexo 2 (se diferente do detentor do DIFA), Anexo 3, Anexo 4 (se fabricante internacional), Anexo 5 e Anexo 6, conforme o caso. A documentação comprobatória mínima está descrita nas tabelas do anexo II.

The application form, applicable annex(es) and the supporting documentation required in each change must be submitted. For instance, when the change is a new API manufacturer, the Annex 2 (if different from DIFA holder), Annex 3, Annex 4 (if foreign manufacturer), Annex 5 and Annex 6 declarations, when applicable, must be provided. The supporting documentation is described in each table of annex II.

### **6.2. O que é a mudança “menor por exclusão” e quais documentos devo apresentar? | What is a “minor by default” change and which documents should I provide in its application?**

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.

DIFA changes not described in annex II should be classified as minor (§ 2º, art. 57, Resolution – RDC nº 359/2020) and the application type “11711 - CADIFA - Minor Change by Default” used. In this case, the updated DIFA sections should be submit in Module 3 and, when applicable, comparative studies should be provided in section 1.7.4 of Module 1.

**6.3. Tabela 2.6 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 peticionar a alteração da frequência de testes no controle de materiais de partida, reagentes ou solventes utilizados nas etapas sintéticas? | Table 2.6 Change in test procedure for in process tests or limits applied during the manufacture of API or specification limits for a starting material /reagent/intermediate: how does classify the change in the frequency of tests in the control of raw material, reagents and solvents used in the route of synthesis?**

O emprego de "skip testing" para matérias-primas não requer submissão de mudança. O controle deve ser realizado pelo fabricante do IFA e é condicionado ao cumprimento dos requisitos de boas práticas de fabricação e, mais especificamente, qualificação de fornecedores. Salienta-se, porém, que tal entendimento não se estende ao IFA, devendo-se, nesse caso, submeter uma alteração de especificação (menor por exclusão) caso haja alteração de teste de rotina para "skip test".

The introduction or change in skip testing in the specification of raw materials does not require change submission. This change should be managed by the API manufacturer and follow GMP requirements and, more specifically, supplier qualification. For API, if the frequency is changed (batch-to-batch analysis to skip testing), DIFA holder should apply this change as “minor by default”.

**6.4. Tabela 2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA: a exclusão do teste relacionado ao parâmetro físico é de notificação anual? | Table 2.7 Change in the specification parameters and/or limits of the API: is the deletion of physical properties related tests annual notification?**

Como para qualquer teste, o detentor do DIFA tem que avaliar se o teste em questão é crítico e pode ser considerado não significativo, observadas as condições da mudança 2.7.3.

As for any test, DIFA holder should evaluate if it is a critical test and could be considered non-significant, following the conditions of change 2.7.3.

**6.5. Tabela 2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA: como peticionar a exclusão do teste de metais pesados e inclusão do sumário de análise de risco? | Table 2.7 Change in the specification parameters and/or limits of the API: how should the application for heavy metals test deletion and introduction of a RMS (risk management summary) regarding elemental impurities be done?**

Nesse caso, temos a mudança 2.7.8 (menor) + 2.7.3 (notificação anual). Por serem mudanças decorrentes, elas devem ser agrupadas na 2.7.8 (menor), apresentada a documentação referente às duas mudanças. Como estão agrupadas, a implementação da mudança 2.7.3 está condicionada à aprovação da mudança 2.7.8.

In this case, we have changes 2.7.8 (minor) + 2.7.3 (annual notification). Since one arises from the other, they should be grouped in a “11688 – CADIFA – Change 2.7.8” application (more strict category, according to art. 61 of Resolution – RDC nº 359/2020), following requirements of both changes. Since they are grouped, the implementation of change 2.7.3 depends on the approval of change 2.7.8.

**6.6. Tabela 2.7 Mudança nos testes e/ou critérios de aceitação do IFA: o detentor do DIFA, por meio de um histórico de controles de lotes, verificou que o solvente utilizado na síntese do material de partida não é um potencial contaminante do IFA e propõe tirá-lo da especificação do IFA, como enquadrar? | Table 2.7 Change in the specification parameters and/or limits of the API: how classify the deletion of a solvent used in the synthesis of a raw material in the specification of API, due to historical batch analysis?**

O detentor do DIFA pode classificar a mudança como “2.7.3 – exclusão de teste do IFA não significativo”, por ter sido comprovada, consistentemente, a sua ausência no IFA e o teste ser considerado obsoleto.

The DIFA holder should classify the change as “2.7.3 - Deletion of a non-significant specification parameter for the API (e.g. deletion of an obsolete parameter)”, since it was demonstrated, consistently, the solvent absence in the API and the parameter could be considered obsolete.

## **7. REVOGAÇÃO DA RESOLUÇÃO – RDC Nº 57/2009 | REVOKING OF RESOLUTION - RDC Nº 57/2009. A partir de quando será obrigatória a solicitação de CADIFA? | When will the CADIFA application become mandatory?**

A CADIFA faz parte de um novo modelo proposto pela Anvisa para avaliação da qualidade de todos os IFAs, utilizados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares, observado o período de transitoriedade.

CADIFA is part of a new regulatory framework proposed by Anvisa to regulate APIs used in the manufacture of new, innovator, generic and similar drug products, except for applications during the transition period.

A Resolução – RDC nº 57/2009, IN nº 15/2009 e IN nº 3/2013 serão revogadas em 1º de março de 2021. A partir de então só será possível o registro ou pós-registro de medicamento, com inclusão ou substituição de novo DIFA, para os IFAs dispostos no § 1º do art. 79, por meio da solicitação de CADIFA. Até 1º de março de 2021, para os IFAs dispostos no § 1º do art. 79, o DIFA poderá ser aprovado no registro de medicamento com o registro de IFA ou CADIFA válidos.

Resolution – RDC nº57/2009, IN nº 15/2009 and IN nº 3/2013 will be revoked in March 1st, 2021. From then on, the use of the APIs described in § 1º of art. 79 of Resolution – RDC nº 359/2020 in marketing authorization or post-approval variation application will require a CADIFA application. Before March 1st, 2021, either the API registration or CADIFA procedures can be used.

Para os demais IFAs, a solicitação de CADIFA será opcional até 01/08/2023, para o registro e pós-registro de medicamento, desde que o lote de medicamento utilizado na petição de registro ou pós-registro de medicamento tenha sido fabricado antes de 01/02/2022.

For other APIs, the CADIFA application is optional until August 1st, 2023 for marketing authorization or post-approval variation applications, provided that the drug product batch that supports the application is manufactured before February 1st, 2022.

### **7.2. Eu preciso solicitar CADIFA para o meu registro de IFA, após a revogação da Resolução – RDC nº 57/2009? Do I need to apply for a CADIFA to my API registration, after Resolution – RDC nº 57/2009 is revoked?**

Depende. Para os detentores de registro de medicamento que se adequaram e solicitaram o registro de IFA, não haverá adequação, ou seja, não há necessidade de solicitação de CADIFA. Para registro e pós-registro de medicamento, protocolados a partir de 1º de março de 2021, faz-se necessária a apresentação da solicitação de CADIFA ou da CADIFA.

For the API registration holders, there is no need to request a CADIFA application. Nonetheless, from March 1st, 2021, the use of the APIs described in § 1º of art. 79 of Resolution – RDC nº

359/2020 in new marketing authorization or post-approval variation applications will require a CADIFA application.

Após caducidade ou cancelamento do registro de IFA, posteriormente a 1º de março de 2021, o seu ciclo de vida deverá ser gerenciado pelo detentor de registro de medicamento, conforme as mudanças do DIFA sem CADIFA no item 1 do anexo I da RDC 73/2016. Não haverá necessidade de solicitação de CADIFA desses IFAs para esses registros de medicamentos.

When the API registration expires or is withdrawn, after March 1st, 2021, , its lifecycle will be managed by the marketing authorization holder (MAH), according to changes in Resolution – RDC nº 73/2016. A CADIFA application will not be necessary for APIs already approved in marketing authorizations.

### **7.3. Devo renovar o meu registro de IFA até o vencimento dele? | Should I renew my API registration until it expires?**

O registro de IFA deverá ser mantido válido até 1º de março de 2021, para que não haja a exclusão do(s) respectivo(s) local(is) de fabricação de IFA no cadastro do registro de medicamento. Após essa data, o seu ciclo de vida deverá ser mantido até a sua caducidade ou cancelamento, ou seja, deverá ser protocolado o pós-registro de IFA e mantido o CBPF de IFA.

The API registration must be updated until March 1st, 2021, to avoid its deletion from the marketing authorization. After that, they must be updated until their expiration or withdrawal, i.e. they must have their post-approval variation submitted in their API registration and the Anvisa API GMP certificate must be renewed.

### **7.4. Devo utilizar o anexo II da Resolução – RDC nº 359/2020 para o pós-registro do meu IFA até o seu vencimento dele? | Should I follow the annex II of Resolution – RDC nº 359/2020 for my API lifecycle management until it expires?**

A Anvisa não possui norma para o pós-registro de IFA, registrados conforme a Resolução – RDC nº 57/2009. Portanto, era sugerido que as empresas gerenciassem o seu ciclo de vida baseado em normas internacionais de autoridades relevantes, como OMS e EDQM. No entanto, com a publicação da Resolução – RDC nº 359/2020, a Anvisa externou o seu entendimento do ciclo de vida do IFA, de forma que essa Resolução poderá ser utilizada como referência para o peticionamento do pós-registro de IFA.

Anvisa does not have a normative for post-approval variation registered according to Resolution – RDC nº 57/2009. Therefore, Anvisa has suggested the API MAH to manage their API registration lifecycle based on other relevant regulatory authorities, as WHO and EDQM. However, after the publication of Resolution – RDC nº 359/2020, Anvisa has publicized its understanding on API lifecycle management and this Resolution could be referred to manage API registration lifecycle.

### 7.5. Após a revogação da Resolução – RDC nº 57/2009 eu posso solicitar o cancelamento do meu registro de IFA? | After Resolution – RDC nº 57/2009 being revoked, may I request my API registration withdrawn?

Sim, os registros de IFA que continuaram válidos após a revogação da Resolução – RDC nº 57/2009 cumpriram a adequação proposta pela Agência e poderão ter o seu cancelamento solicitado. Após o cancelamento do registro de IFA, os DIFA permanecerão aprovados no registro de medicamento e o gerenciamento do seu ciclo de vida deve seguir as “mudanças do DIFA sem CADIFA” do item 1 do anexo I da Resolução – RDC nº 73/2016.

Yes, API registrations which remain valid after Resolution – RDC nº 57/2009 is revoked can be withdrawn by its API MAH and their lifecycle will be managed by the drug product MAH, according to changes in Resolution – RDC nº 73/2016. A CADIFA application will not be necessary for APIs already approved in marketing authorizations.

## IV. NORMAS RELACIONADAS E REFERÊNCIAS

1. ANVISA. [Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 359, de 27 de março de 2020](#). Publicada em 01/04/2020.
2. ANVISA. [Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009](#). Publicada em 18/11/2009.

## V. HISTÓRICO DE EDIÇÕES | DOCUMENT HISTORY

Edição Edition	Data Date	Alteração Change
1ª	18/09/2020	Emissão inicial Initial version