

## VOTO Nº 65/2019/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.945379/2018-67

Proposta de Resolução (RDC) e Instruções Normativas (IN) que dispõem sobre as Diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

Agenda Regulatória: 2017-2020 Tema: 7.21

Relator: Fernando Mendes

### 1. **Relatório**

Trata-se de aprovação de Resolução de Diretoria Colegiada e Instruções Normativas que visam atualizar o marco regulatório das boas práticas de fabricação de medicamentos (BPF) adotado pela Anvisa, a RDC nº 17/2010, e possuem objetivos primordiais de resultado que são os de ampliar o acesso seguro da população a medicamentos, de aprimorar e atualizar o marco regulatório do Brasil.

Importante lembrar que para elaboração dessa regulamentação utilizou-se os Guias de Boas Práticas de Fabricação do Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica – PIC/s, por entendermos que o mesmo coaduna com atuação desta Autoridade Sanitária, pela convergência para atuação das políticas públicas e estratégias empresariais para indústria farmacêutica e por ser o mais adequado para aplicação dos requisitos pelos fabricantes de medicamentos. Os Guias PIC/s são a referência internacional mais atualizada e utilizada mundialmente. Portanto, a Anvisa, ao concluir o processo de atualização do marco regulatório, terá uma regulamentação de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos equivalente aos 47 (quarenta e sete) países que adotaram os Guias PICs, favorecendo a entrada de produtos brasileiros em diferentes mercados.

O aumento da qualidade dos medicamentos proporcionado pela atualização do marco de BPF, beneficia diretamente os consumidores brasileiros. Além disso, o impacto que a atualização regulatória deste marco de BPF, somado aos esforços de harmonizar e contribuir com as discussões no âmbito do ICH que vem sendo feito pela Anvisa, contribui e impulsiona, de maneira decisiva, os fabricantes de medicamentos localizados no Brasil a acessarem diferentes mercados.

O Brasil, até então, contava com o marco regulatório de BPF baseado em guia da OMS de 2003, elaborado há 16 anos. De lá pra cá, o mundo avançou nas questões de qualidade e o estado da arte de BPF foi atualizado significativamente, sem que houvesse correspondente atualização no Brasil. A necessidade de atualizar e modernizar a regulamentação de BPF de medicamentos é marcante.

No momento, a Anvisa está em processo para ser membro do PIC/s. A adesão ao PIC/S fortalecerá a imagem dos medicamentos aqui fabricados, favorecerá o programa de cooperação de inspeção farmacêutica e as negociações em acordos bilaterais e multilaterais. Assim, além do aumento da qualidade dos produtos aqui fabricados, também se torna estratégico e essencial a atualização das diretrizes de BPF.

Nesse contexto, temos a globalização no fornecimento de medicamentos que aumenta a importância do cumprimento dos requisitos das Boas Práticas de Fabricação, os quais apontam para um padrão mínimo que o fabricante deve atender em todo ciclo de vida do processo produtivo e do controle da qualidade do medicamento por ele produzido.

O Regulamento de Boas Práticas de Fabricação é a principal norma reguladora da qualidade dos medicamentos. Os consumidores esperam que cada lote do medicamento que eles tomam tenha o mesmo padrão de qualidade, segurança e eficácia. Não é familiar à maioria dos consumidores os critérios de BPF, ou como a Anvisa garante que os processos de fabricação de medicamentos atendam a esses objetivos básicos.

Pelas características intrínsecas aos medicamentos, um consumidor geralmente não consegue detectar pela aparência se um medicamento é seguro ou eficaz. Embora as BPF's incluam a necessidade de testes de controle de qualidade, os testes isolados não garantem a qualidade do medicamento. Portanto, para o regulador é importante que os medicamentos sejam fabricados sob a totalidade das condições e práticas exigidas pelos regulamentos, para garantir que a qualidade seja incorporada ao processo de fabricação em todas as suas etapas, ou seja, instalações em boas condições, equipamentos devidamente mantidos e qualificados, funcionários qualificados e totalmente capacitados, processos confiáveis e reproduzíveis são alguns exemplos de como os requisitos das BPF's ajudam a garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos.

A Anvisa e os entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) inspecionam instalações de fabricação de medicamentos no Brasil e em todo o mundo, incluindo instalações que fabricam insumos farmacêuticos ativos e o medicamento acabado. As inspeções seguem uma abordagem padrão e são conduzidas por inspetores altamente qualificados. Importante destacar que a maioria das empresas inspecionadas atende as regulamentações de BPF.

A Anvisa desempenha um papel fundamental na coordenação e harmonização das atividades de BPF em âmbito nacional e se coloca como uma referência internacional para esse tema. Assim, qualquer fabricante de medicamentos destinados ao mercado brasileiro, não importa em que parte do mundo esteja localizado, deve cumprir as BPF's, as quais exigem que os medicamentos tenham qualidade consistente e sejam apropriados para o uso pretendido. Em síntese, as regulamentações em debate visam aprimorar as garantias de segurança, eficácia e de qualidade dos medicamentos autorizados pela Anvisa e disponibilizados à nossa população.

Importante ressaltar também o papel da Agência em elaborar orientações, desenvolver procedimentos, assegurar a interpretação comum dos requisitos da BPF's para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, bem como para as questões técnicas conexas às atividades de inspeção.

Conforme mencionado em meu **VOTO Nº 43/2019/sei/DIRE4/ANVISA, que aprovou a proposta de consulta pública, a RDC 17/2010** teve como principal referência o Guia da OMS publicado em 2003. Depois disso, a OMS realizou a atualização desse guia duas vezes, a primeira em 2011 e a segunda em 2014. Entretanto, a RDC 17 não passou por revisão durante esses 9 anos desde a sua publicação.

Isto posto, verifica-se que o marco regulatório de BPF no país tem como referência um guia de 16 anos atrás, visto ser baseado em norma da OMS de 2003. Portanto, a RDC 17/2010 tornou-se uma norma obsoleta diante dos avanços na indústria farmacêutica.

## 2. Análise

### Da Consulta Pública

A elaboração da Consulta Pública, bem como os 60 (sessenta) dias de sua duração contou com a intensa, e talvez a maior, discussão com o setor produtivo de medicamentos. Foram inúmeros momentos de apresentação, esclarecimentos e debate técnico para que as normas propostas chegassem ao consenso entre regulado e reguladores.

Durante os meses de **janeiro e fevereiro** deste ano, a GGFIS se reuniu com representantes das diversas associações de fabricantes de medicamentos que atuam no País para apresentar o projeto de revisão do marco regulatório das Boas Práticas de Fabricação de medicamentos. Foram 9 (nove) reuniões distintas com GrupoFramaBrasil, Abiquifi, Interfarma, Sindusfarma, Sinfar-RJ, Alanac, Sindifargo, Abifina e Pró-Genérico. Nessas reuniões, foram objeto de discussão:

- . as razões pelas quais se fazia necessário atualizar o marco regulatório de BPF nacional;
- . os prazos com os quais a Agência trabalharia para entregar os resultados pretendidos;
- . a comparação realizada pela Anvisa entre a regulamentação de BPF vigente da Anvisa e o novo marco que a Agência pretendia adotar;
- . solicitação de que as associações conhecessem os guias propostos e já iniciassem a avaliação quanto a possíveis impactos e necessidades de adequação do setor nacional;
- . solicitação para que comentassem e enviassem informações sobre possíveis impactos que a atualização traria em suas empresas associadas.

Nos meses de **fevereiro e março**, a Anvisa já começou a receber comentários das Associações quanto à percepção e possíveis impactos que a atualização da norma traria. No mesmo período. A DIRE4 publicou a edital de chamamento para a reunião de Diálogo Setorial em que a norma foi apresentada e as particularidades extensivamente discutidas com o setor produtivo. A ocupação do auditório da Anvisa foi total e contou com a presença de 249 participantes durante todo o dia 26 de março, incluindo as associações representativas de fabricantes de medicamentos.

Até o lançamento da Consulta Pública em maio, a Anvisa seguiu recebendo contribuições, que foram incorporadas ao texto da CP. No final de maio, a Anvisa realizou ainda webinar para apresentar o modelo inovador da Consulta Pública 653/2019. Buscando a maior participação e efetividade da consulta, foram criadas diferentes oportunidades para que a sociedade conhecesse, participasse e contribuísse com o processo. Além de possibilitar o envio de sugestões de alteração ao texto, esta CP possibilitou que os participantes submetessem dúvidas quanto ao entendimento e à implementação dos artigos das normas.

Entre os meses de **junho e julho**, a DIRE4 e a GGFIS realizaram reuniões individualizadas com cada Associação de fabricante de medicamentos em São Paulo, Rio de Janeiro, Goiânia, Belo Horizonte, Porto Alegre e Brasília para esclarecer as dúvidas, bem como discutir eventuais impactos mapeados pelas empresas. Ao total, as 12 maiores associações tiveram uma reunião individualizada para que seus associados pudessem esclarecer dúvidas e discutir a necessidade de eventual transitoriedade para que determinados artigos pudessem entrar em vigor, considerando necessidades de ações de médio prazo.

Nos dias **8 e 9 de agosto**, a DIRE4 e a GGFIS participaram de reunião de fechamento da Consulta Pública em que tratou das principais dúvidas e, em especial, das transitoriedades concedidas pela normativa. O dia 8 de agosto foi aberto à participação das associações e das empresas interessadas e teve transmissão on-line. No total, essa reunião contou com mais de 1200 participantes. A reunião do dia 9 foi fechada, contando somente com a presença das associações e da Anvisa, para que as transitoriedades necessárias pudessem ser consensuadas e refletissem a necessidade de prazo para adequação a questões pontuais, mantendo o paralelismo com os guias do PIC/s. Ao final da reunião, foi possível chegar ao consenso, entre o setor produtivo e a Anvisa, sobre as minutas e as propostas de transitoriedade.

Importante destacar que o setor pontuou o avanço e a qualidade do documento perguntas e respostas e solicitou que o mesmo fosse mantido e que as mudanças fossem prévias e amplamente discutidas.

Cabe ressaltar que ao final das discussões preservou-se o texto integral do PICs, garantindo assim, que os medicamentos fabricados no Brasil passem a atender ao que existe de mais completo no controle sanitário das Boas Práticas de Fabricação, garantindo ao consumidor destes medicamentos, objetivo primário de nossa atuação, uma maior garantia da qualidade dos produtos consumidos.

## **Da Proposta de RDC e INs**

A proposta de Resolução da Diretoria Colegiada e as 14 (quatorze) Instruções Normativas sobre

as Boas Práticas de Fabricação aqui apresentadas determinam os princípios e as diretrizes para esse tema.

Visando garantir a adoção uniforme, sem interpretações discordantes dentro do SNVS, foi elaborado durante a Consulta Pública, o documento de Perguntas e Respostas Dinâmico.

O referido documento teve como propósito, padronizar a interpretação técnica dos artigos da norma em que houve dúvida, ou possibilidade de diversas interpretações,

O Perguntas e Respostas Dinâmico também foi objeto de diversas discussões durante a Consulta Pública.

Nesse particular, para fins de previsibilidade, transparência e segurança, as mudanças no Perguntas & Respostas Dinâmico da CP 653 que venham a ser empreendidas em momento futuro, após a vigência desta RDC e de suas Instruções Normativas Vinculadas, devem seguir o processo regulatório previsto pela GGREG e aprovadas em Reunião Ordinária Pública da DICOL.

Na oportunidade, informo que esse modelo é similar ao praticado na Europa, o qual se tem um grupo de trabalho de inspetores de BPF que fornece, na forma de perguntas e respostas, uma interpretação adicional as diretrizes de BPF da União Europeia.

Ressalto que o documento Perguntas & Resposta Dinâmico não permite atuação e aplicação de determinações não previstas nas normatizações, o mesmo é um instrumento de padronização da interpretação sobre questões de cunho técnico que norteiam a atuação do inspetor, evitando a discricionariedade na interpretação e na aplicação das regulamentações, bem como tratamentos distintos ao regulado, ou seja, é mais um ponto de avanço e segurança no processo regulatório.

Cabe apontar a importância trazida por essas regulamentações quanto à necessidade da abordagem de gerenciamento de risco em todas as etapas do ciclo de vida medicamento. Há real necessidade de supervisão e da responsabilidade do detentor do registro para a garantia da qualidade do medicamento.

A Anvisa requer que todos os medicamentos sejam fabricados em condições de BPF. Estabelece que as empresas tenham um programa de qualificação de todos os fornecedores de matérias-primas farmacêuticas, devendo o fabricante do produto acabado assegurar os atributos de pureza, identidade e qualidade dos insumos usados no medicamento.

Nesse diapasão, a falta de rastreabilidade da cadeia de suprimentos pode colocar os consumidores em risco. Portanto, é preciso evitar a descoberta repentina de um problema, adotando medidas que permitam que eventuais problemas sejam evitados desde o começo. Além disso, barreiras como a omissão de informações, a falta de acesso aos *locais de fabricação* do fornecedor de insumo farmacêutico ativo, a distância e o idioma precisam ser superados e não podem ser motivos para justificar a ausência de uma adequada qualificação

dos fornecedores.

Seguindo a tendência mundial de compartilhamento de produtos e linhas de produção, a regulamentação permite compartilhamento das áreas de produção, desde que sustentada em procedimentos de controle para as operações da empresa, conforme necessário, para evitar contaminação. A decisão de fabricar produtos de alto risco em instalações dedicadas ou compartilhadas deve ser abordada de forma holística e os fatores considerados devem ser documentados em um plano de gerenciamento de risco, avaliado durante os processos de inspeção. Nenhuma empresa está autorizada a realizar o compartilhamento de linha sem a adoção das devidas medidas regulamentares.

O guia ICH Q9 que dispõe sobre a “Gestão de Risco da Qualidade” aborda a avaliação dos riscos para contaminação cruzada. A empresa deve identificar, analisar e avaliar os riscos. Bem como controlar os riscos e mitigá-lo a níveis aceitáveis para contaminação cruzada. O fabricante deve determinar os controles das instalações, os procedimentos e processos necessários para minimizar os riscos de contaminação, devendo usar instalações ou áreas dedicadas se os riscos não puderem ser mitigados para níveis aceitáveis.

Para o adequado controle da contaminação cruzada os critérios de aceitação de limpeza de resíduos de produtos devem ser cientificamente estabelecidos, com base em uma avaliação toxicológica. A nova regulamentação traz mais segurança e exige uma abordagem toxicológica do tema. Nesse sentido, a nova determinação também é válida para os produtos já registrados e para tanto foi estabelecido um prazo de adequação de 4 (quatro) anos.

Para os casos em que a abordagem da avaliação toxicológica identificar a necessidade de nova validação de limpeza para um grande número de produtos, pode ser necessária uma avaliação específica da empresa, resguardadas as devidas medidas sanitárias para segurança do paciente.

A flexibilidade dessas regulamentações permite que as empresas usem tecnologias modernas e abordagens inovadoras para alcançar maior qualidade por meio da melhoria contínua.

Merece destaque o artigo que trata dos insumos farmacêuticos atípicos, tema com aparente lacuna regulatória. Uma abordagem diferenciada pela farmacêutica quando da qualificação do seu fornecedor é tecnicamente possível, tendo convergência com a visão de autoridades de referência como por exemplo: EUA, Europa, Canadá e Suíça, Essa foi uma questão que apareceu nas discussões com setor regulado em especial no Sindicato Farmacêutico do Rio Grande do Sul, onde muitas empresas farmacêuticas tem produtos com IFAs com características de atípicos, tendo a questão sido fechada na reunião de 09/08/2019 com todas as Associações em São Paulo.

Devido à sua natureza, o design dos processos de fabricação e até a classificação internacional para os insumos “atípicos”, há uma real dificuldade para que esses atendam aos padrões de BPF dos IFA’s. Nesse sentido a RDC propõe:

*“Art 376 o No que se refere aos insumos farmacêuticos ativos denominados como atípicos, a falta de comprovação da conformidade com as Boas Práticas de Fabricação deve ser justificada observando os princípios do Gerenciamento de Risco na Qualidade, afim de possibilitar o uso do material na fabricação de medicamentos.*

1. *A premissa da possibilidade de uso dos insumos citados no **caput** recai na sua indisponibilidade no mercado como um insumo farmacêutico.*
2. *Como justificativa para o não cumprimento integral das boas práticas pertinentes, deve constar a comprovação de que o referido insumo é na prática encontrado apenas como, por exemplo, um insumo da indústria alimentícia ou cosmética.*
3. *A avaliação de risco da utilização deste insumo farmacêutico atípico na fabricação de medicamentos deve considerar até que ponto as Boas Práticas de Fabricação aplicáveis foram seguidas pelo fabricante e, conseqüentemente, a aceitabilidade dos riscos associados aos pontos não seguidos.*
4. *A ausência de informação, a dificuldade de acesso ao fabricante do insumo farmacêutico ativo atípico ou questões comerciais não justificam a utilização dos referidos insumos sem o devido Gerenciamento do Risco”.*

Cabe pontuar que por lapso a redação enviada à Procuradoria não constava o art. 376. Entretanto, essa relatoria não identificou necessidade de retorno do processo à Procuradoria, tendo vista que a proposição apresenta trata somente da abertura da possibilidade para que os insumos farmacêuticos atípicos sejam qualificados do ponto de vista das BPF’s para uso na indústria farmacêutica via a ferramenta de gerenciamento de risco da qualidade prevista nesta proposição regulamentar.

Muitos medicamentos isentos de prescrição médica têm insumos ativos designados como atípicos, em muitas situações essas substâncias não são fabricadas como IFA’S, e sim, como excipientes, aditivos alimentares, cosméticos ou mesmo produtos industriais. Em algumas situações esses insumos não são considerados substâncias terapêuticas, o termo “atípico” está geralmente associado a medicamentos que usados por um longo tempo e com um bom histórico de segurança para os pacientes. Outras características dos “atípicos” é que podem ser produtos químicos fabricados e vendidos em grandes volumes para outros tipos de indústrias, sendo o seu uso como um ativo atípico uma pequena parte do negócio de um fornecedor, ou seja, muitos dos fabricantes dessas substâncias preferem não fornece-las para uso na indústria farmacêutica, se tiverem que arcar com os custos de implementação e ao atendimento integral aos requisitos regulamentares de BPF.

Tal situação, deixa o fabricante de medicamento com uma escolha difícil, ou retira um produto seguro e eficaz do mercado ou continua a fornecer o seu produto com pleno conhecimento de que ele não está em conformidade com os regulamentos da Anvisa.

Em 19 de março de 2015, a Europa publicou as diretrizes da CE 2015 / C 92/02, relativas à avaliação dos riscos para as boas práticas de fabricação dos excipientes usados nos medicamentos. Assim, o fabricante do medicamento, com base numa avaliação formal dos riscos, deve garantir que os excipientes utilizados sejam adequados para os seus medicamentos e deve assegurar que as condições de fabricação aplicadas sejam apropriadas. As medidas devem ser documentadas e estarem disponíveis no local para revisão pelos inspetores de BPF.

Ressalto que a abordagem trazida nesta norma para IFA atípico está relacionada diretamente a qualificação dos fornecedores e não terá impacto no registro.

Nesse contexto, alinhada a outras autoridades de referência, a proposta de RDC avança ao prever uma abordagem semelhante de gerenciamento dos riscos incorporado ao sistema de qualidade farmacêutica, capaz de assegurar o atendimento às características de pureza, identidade e qualidade para os “ IFA’s atípicos”.

Importante destacar o PARECER SEI Nº 120/2019/COGIS/SUCIS/SEAE/SEPEC-ME da Secretaria de Advocacia da Concorrência e Competitividade da Secretaria Especial de Produtividade, Emprego e Competitividade do Ministério da Economia, o mesmo apresentou a posição favorável no qual transcrevo nesse voto:

*“A atualização das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos pode aumentar os custos ao setor regulado para adequação em momento inicial, porém, espera-se aumento da competitividade das fabricantes nacionais no cenário internacional, com possibilidade de redução de custos uma vez que há grande aderência de países ao guia elaborado pelo PIC/S. A fim de reduzir essa possível barreira indicada, há previsão de prazo prolongado para as alterações com maior impacto negativo sobre os custos, conforme apontado pela agência ouvido o setor regulado.*

*No mérito, o possível aumento de custos para adaptação à proposta pode ser compensado pela facilitação de acesso ao mercado dos demais países membros do PIC/S.”*

A Procuradoria no PARECER nº 78/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU destacou que:

“Aqui cabe uma observação, que é a forma como construída a proposta normativa em seu conjunto, ou seja: ampla e abrangente discussão com os diferentes setores envolvidos na produção de medicamentos e que devem estar plenamente comprometidos com a qualidade sanitária dos produtos a serem dispensados, bem assim a racionalidade de todo o processo

construtivo, que se desenvolveu com extrema eficiência em lapso temporal assaz diminuto para questão de alto matiz técnico e tecnológico. Assim, do ponto de vista metodológico e sistêmico é inconcusso que o processo de participação social, em seus diferentes momentos, atende ao ideário que está incutido na novel Portaria de nº 1.781, de 2018. Neste giro, toma-se a iniciativa administrativa como adequada e pertinente, bem assim aderente à quadra legal relacionada aos aspectos formais da constituição de ato administrativo decisório com conteúdo normativo como soem ser os presentes nesta iniciativa regulatória”.

Destaco que todas as adequações e as sugestões constantes na manifestação da Procuradoria foram acatadas.

Por fim, ressalto que os prazos previstos na transitoriedade foram exaustivamente discutidos com os representantes do setor regulado e considerados adequados por ambas as partes.

### 3. Voto

Agradeço o apoio, o comprometimento e o excelente trabalho da equipe técnica da GGFIS, bem como da Procuradoria que, apesar da exiguidade do prazo, prontamente emitiu parecer avaliativo sobre todo o processo de regulamentação deste tema.

Não poderia deixar de mencionar e agradecer a extensiva e essencial participação do regulado neste processo.

Por todo o exposto, voto pela a APROVAÇÃO da RDC e das INs que dispõem sobre as Diretrizes gerais e específicas relativas à Boas Práticas de Fabricação de medicamentos.



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 20/08/2019, às 18:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0702693** e o código CRC **6BC64FDA**.