



Webinar com a Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos discute os itens que devem conter na Revisão Periódica de Produto - RPP para verificar a consistência do processo de produção de medicamentos ou de insumos farmacêuticos ativos existente e assegurar sua melhoria contínua.

Realização:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação - CGTAI
Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa - GGCIP

Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e
Insumos Farmacêuticos – GIMED
Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos

(RPP)

GUIA n.º 9, versão 2, de 05 de junho de 2018.



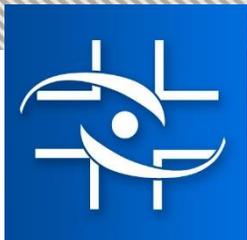
Brasília, 23/05/2019



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos – RPP

Principais objetivos do Webinar:

- ✓ Discutir os itens que devem conter na RPP de modo a contribuir com as empresas fabricantes de medicamentos e de insumos farmacêuticos ativos na elaboração desse documento, uma vez que a RPP é uma ferramenta que pode ser utilizada para verificar a consistência do processo existente e assegurar sua melhoria contínua.
- ✓ Discutir a frequência recomendada no Guia para realização da RPP;
- ✓ Discutir a metodologia recomendada no Guia para realizar uma RPP de forma eficiente, no prazo determinado e com efetividade;
- ✓ Responder as principais dúvidas encaminhada à Anvisa quando da consulta pública do Guia;
- ✓ Responder possíveis questionamentos encaminhados durante a discussão técnica.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Link de acesso ao GUIA n.º 9, versão 2, de 05 de junho de 2018:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3423013/Guia9-2017_v2.pdf/602ca22b-c136-49c0-9231-b31731799201

Referência:

- ✓ Guias relacionados à Garantia da Qualidade – Revisão Periódica de Produto, publicado em 2012;
- ✓ Resolução RDC 17/2010;
- ✓ Resolução RDC 69/2014.

GUIA Nº9/2018 – Versão 2

OUTROS TEMAS TRANSVERSAIS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Guia sobre Revisão Periódica de Produtos

VIGENTE A PARTIR DE 08/10/2018

2018



ANVISA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Introdução:

- ✓ O GUIA nº 09/2018 se aplica aos fabricantes de medicamentos e de insumos farmacêuticos ativos (IFAs).
- ✓ A versão do Guia publicado em 2012 dava margem a interpretação de que a RPP somente deveria ser encaminhada para produtos registrados no Brasil, na versão 2 do Guia foi excluído o conteúdo que gerava esse entendimento.
- ✓ Quando da solicitação de certificação internacional deve ser encaminhada a RPP com todos os lotes produzidos para os medicamentos que são escopo da(s) linha(s) objeto de certificação, independente do mercado para o qual se destinam.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Introdução:

- ✓ A RPP é mandatória no Brasil para cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Constitui-se uma ferramenta de qualidade adotada pelas empresas fabricantes, com o objetivo de verificar a consistência do processo existente e assegurar sua melhoria contínua e, também, é uma ferramenta importante no planejamento de inspeções com base no risco sanitário.
- ✓ Nas normativas de BPF as terminologias que traduzem a RPP são: RDC 17/2010 - medicamentos (Art. 11. (XII)- *Avaliações regulares da qualidade*, Art.515 - *Revisão de dados históricos*, Art. 19 - *Revisão periódica*) e RDC 69/2014 - insumos farmacêuticos ativos (Art. 22 –*Revisões Regulares*; Art 23 e Art 24 - *Revisão da Qualidade*).



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Frequência de realização de RPP

- ✓ É recomendável que a RPP seja realizada pelo menos anualmente;
- ✓ Caso o número de lotes fabricados por ano seja inferior a 10 lotes, a empresa poderá optar por utilizar, para avaliação estatística, dados de lotes fabricados anteriormente ao período em análise, já considerados na revisão anterior.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Período de tempo avaliado

- ✓ Definir um período específico, geralmente, intervalo de 12 meses.





Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

O que deve conter na RPP?

Descrição do produto

- ✓ Fazer uma descrição detalhada: nome (comercial e princípio ativo), as apresentações e embalagens, códigos para identificação das fórmulas mestras em uso etc.

Resumo da Revisão

- ✓ Dar uma visão geral: quantos lotes produzidos, aprovados, rejeitados no período, descrição sucinta das investigações, CAPA, resultados inesperados.



Nome comercial: _____

Princípio ativo: _____

Apresentações: _____

Embalagens: _____



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Utilidades: HVAC, água, ar comprimido, etc

- ✓ Informar a situação de qualificação.

Revisão das matérias-primas e materiais de embalagem utilizados na fabricação

- ✓ Alteração na fonte das matérias-primas e materiais utilizados, em suas especificações;
- ✓ Status de qualificação de fornecedores;
- ✓ Tendências;
- ✓ Ações corretivas e/ou preventivas, com foco maior aos materiais críticos.

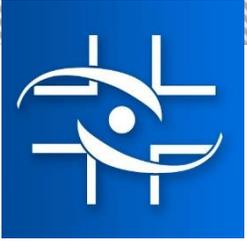


Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Resultados de controles em processo e resultados de análise do produto final

- ✓ Análise estatística dos resultados de controle em processo analíticos e físicos, bem como parâmetros críticos de processo;
- ✓ Análise estatística dos resultados das análises do produto acabado, de forma a verificar a existência de tendências;
- ✓ Métodos analíticos utilizados devem estar validados.





Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Desvios/Investigações/Reprocessos

- ✓ Listar todos os lotes que falharam em cumprir as especificações estabelecidas e sua investigação;
- ✓ Listar todos os desvios que potencialmente impactaram os lotes fabricados e a respectiva investigação;
- ✓ Descrever a efetividade resultante das ações corretivas e preventivas adotadas.





Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Mudanças realizadas

- ✓ Listar todas as mudanças ocorridas relacionadas ao processo e aos métodos analíticos;
- ✓ Avaliar o efeito negativo cumulativo das mudanças realizadas.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Estudos de Estabilidade

- ✓ Listar nas RPP **os dados e resultados dos estudos** concluídos e em andamento no período em revisão e quaisquer tendências, desvios ;
- ✓ Avaliar se os resultados dos estudos continuam demonstrando que o prazo de validade registrado é adequado para o produto em revisão;
- ✓ Avaliar se os testes e métodos de análise utilizados no estudo são apropriados para demonstrar a estabilidade do produto;
- ✓ Caso tenha ocorrido alguma alteração nas matérias-primas ou no processo, avaliar se foram realizados estudos para garantir que a estabilidade do produto não foi afetada.





Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Reclamações

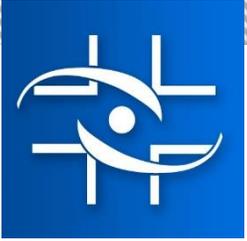
- ✓ Descrever sucintamente todas as reclamações referentes ao produto em avaliação recebidas;
- ✓ Investigações realizadas;
- ✓ Ações corretivas e preventivas realizadas, avaliando se estas foram suficientes e efetivas;
- ✓ Analisar a existência de tendências de acordo com o tipo e frequência de reclamações recebidas, comparando-as com o período anterior.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Devoluções

- ✓ Incluir um resumo dos produtos devolvidos por problemas de qualidade;
- ✓ Destinação dos produtos devolvidos;
- ✓ Investigação das causas dos desvios;
- ✓ Ações tomadas.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Recolhimentos e respectivas investigações

- ✓ Listar qualquer recolhimento de produto;
- ✓ Razões para o recolhimento;
- ✓ Investigações;
- ✓ Ações tomadas.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Contratos de Terceirização/Acordos técnicos

- ✓ Descrever os contratos de terceirização e acordos técnicos firmados entre as partes envolvidas na fabricação do produto em revisão;
- ✓ Avaliar se os contratos estão atualizados, em relação às atividades realizadas, se as empresas cumprem os requisitos de BPF para a atividade contratada.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Conclusões e Recomendações

- ✓ Listar todas as conclusões para o produto revisado;
- ✓ Descrever qualquer recomendação de mudança decorrente da revisão
Responsabilidades, prazos para CAPAS.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP O que deve conter na RPP?

Interpretação dos Resultados da RPP

A RPP permite concluir que:

- ✓ Não há anormalidades no conjunto de dados e confirmar que o processo permanece conforme avaliado;
- ✓ Algumas ações devem ser consideradas, mas o processo está funcionando essencialmente como desenhado e validado;
- ✓ O Processo não opera em um estado controlado e que a necessidade de suspender a produção deve ser considerada, e avaliar o impacto do problema no produto comercializado.





Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

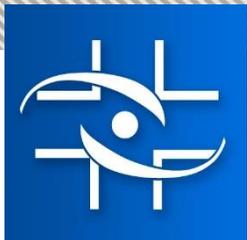
Qual a metodologia para realização de RPP?

Recursos humanos:

- ✓ Responsável para coordenar as atividades (coleta de dados, análises, interpretação, prazo);
- ✓ Equipe com representantes de todos departamentos até o relatório final, isso ajuda na interpretação dos dados e tendências;
- ✓ Reuniões de acompanhamento regulares;
- ✓ Comprometimento da Gerência para prover os recursos necessários e analisar os benefícios.

Responsabilidades em caso de contrato de terceirização:

- ✓ O contrato deve estabelecer claramente, para cada aspecto da revisão, as responsabilidades de cada empresa envolvida e o procedimento para analisar os dados e elaborar o relatório final da RPP;
- ✓ Todas as partes envolvidas na fabricação do medicamento devem participar da elaboração, conforme a atividade realizada;
- ✓ O detentor do registro deve coordenar os trabalhos e revisar todas as informações fornecidas pelas empresas contratadas.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Qual a metodologia para realização de RPP? (continuação)

POP específico e detalhado:

- ✓ Com a definição dos responsáveis, objetivos, inclusão dos itens requeridos e “esperados” na RPP.

Revisão e aprovação da RPP:

- ✓ Participação dos setores apropriados;
- ✓ O Responsável Técnico e o responsável pela garantia da qualidade devem revisar e aprovar o documento.

Fontes de coleta de informações:

- ✓ Registros dos sistemas da Garantia da Qualidade como Controle de Mudanças, Gerenciamento de Desvios, Gerenciamento de dados laboratoriais ou registros de recepção e inventário de materiais.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Considerações finais

- ✓ A RPP pode auxiliar no cumprimento de BPF e também fornecer meios efetivos para a avaliação e a implementação de melhorias nos processos e nos produtos. **Contribui para:**
- Reduzir o risco de resultados fora de especificação;
 - Minimizar o risco de reprocesso;
 - Aumentar a produtividade;
 - Reduzir o risco de recolhimentos;
 - Melhorar a comunicação entre diferentes áreas envolvidas com as atividades de fabricação, como produção, qualidade e assuntos regulatórios.



Consulta Pública Revisão da RDC 17/2010





Consulta Pública – Revisão da RDC 17/2010

Capítulo I / Seção IV - Da Revisão da Qualidade do Produto

Art. 17. A Revisão da Qualidade do Produto **deve incluir** pelo menos:

- I. revisão das matérias-primas, incluindo os materiais de embalagem utilizados no produto, especialmente aqueles provenientes de novas fontes e, em especial, a análise da rastreabilidade da cadeia de fornecimento das substâncias ativas;
- II. revisão dos resultados nos produtos acabados e controles em processos críticos;
- III. revisão de todos os lotes que não cumpriram com as especificações estabelecidas e suas investigações;
- IV. revisão de todos os desvios significativos ou não-conformidades, suas investigações relacionadas e a efetividade das ações corretivas e preventivas resultantes;
- V. revisão de todas as mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;
- VI. **revisão das alterações pós-registro submetidas, autorizadas ou indeferidas, incluindo aquelas relativas a produtos registrados em outros países (apenas para exportação);**
- VII. revisão dos resultados do programa de estabilidade de acompanhamento e quaisquer tendências adversas;
- VIII. revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade e às investigações realizadas na ocasião;
- IX. **revisão da adequação de quaisquer ações corretivas prévias relacionadas ao processo ou equipamento do produto;**
- X. **para novos registros e alterações pós-registro, deve ser realizada uma revisão dos compromissos pós-aprovação;**
- XI. **a situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, por exemplo: sistema de ventilação, aquecimento e ar condicionado (HVAC), água, sistemas de gás comprimido, etc.; e**
- XII. revisão de quaisquer disposições contratuais para assegurar que estejam atualizadas.



Consulta Pública – Revisão da RDC 17/2010

Capítulo I / Seção IV - Da Revisão da Qualidade do Produto

Art. 18. O fabricante e, eventualmente, o detentor do registro do medicamento, devem avaliar os resultados da revisão e decidir se uma ação corretiva e preventiva ou qualquer revalidação precisam ser realizadas, no âmbito do Sistema da Qualidade Farmacêutica.

Parágrafo único. Devem existir procedimentos de gerenciamento para a revisão e gestão permanente dessas ações, e a efetividade desses procedimentos deve ser verificada durante a auto inspeção.

Art. 19. Revisões de qualidade podem ser agrupadas por tipo de produto, quando justificado cientificamente.

Art. 20. Se o detentor do registro não for o fabricante do medicamento, deve existir um acordo técnico implementado entre as partes que defina as respectivas responsabilidades na elaboração da revisão de qualidade do produto.

Parágrafo único. O Responsável Técnico pela certificação final do lote, juntamente com o detentor do registro, deve assegurar que a revisão de qualidade seja precisa e efetuada dentro do prazo estabelecido.

Revisão do Guia Anvisa



DÚVIDAS?

Consulta Pública - GUIA nº 09/2018





Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Dúvidas? Consulta Pública - GUIA nº 09/2018

FREQUÊNCIA DE REALIZAÇÃO DA RPP

- ✓ A frequência e a extensão da revalidação periódica devem ser determinadas com base em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (programa de revisão periódica).

Pergunta:

- ✓ A revalidação periódica significa revisão da RPP ou está ligada com a revalidação periódica de processos, métodos analíticos, Sistemas Computadorizados, limpeza e outras?

Resposta:

- ✓ A revalidação periódica está ligada com a revalidação de processos, procedimentos, métodos analíticos, sistemas computadorizados, limpeza, etc., para assegurar que esses continuam cumprindo com os requisitos estabelecidos.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Dúvidas? Consulta Pública - GUIA nº 09/2018

ITENS QUE DEVEM CONSTAR NA RPP DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS, CONFORME OS ARTIGOS 23 E 24 DA RESOLUÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO - RDC 69/2014.

- ✓ Análise das tendências que possam alterar o perfil de impurezas estabelecido.

Pergunta:

- ✓ Sobre como aplicar análise em impurezas. As experiências das empresas ainda é insuficiente para esta aplicação, portanto solicitamos informações mais detalhadas.

Resposta:

- ✓ A empresa fabricante detém o conhecimento específico sobre as possíveis impurezas, o perfil de impurezas, as impurezas identificadas e as não identificadas, para cada IFA em particular, uma vez que o IFA é obtido por um processo específico controlado. A validação do processo deve confirmar que o perfil da impureza para cada IFA está dentro dos limites especificados.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Dúvidas? Consulta Pública - GUIA nº 09/2018

EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTO COMO FERRAMENTA DE QUALIDADE

Determinação da necessidade de revalidação:

Pergunta:

- ✓ O item acima aborda o sentido “negativo” para indicar uma revalidação do processo, caso os dados e estudos apresentados na RPP demonstrem que o processo e/ou produto não é mais capaz de atingir os resultados requeridos consistentemente.
- ✓ Entendemos que uma RPP também pode indicar o sentido “positivo” de uma revalidação do processo já programada, que através dos dados apresentados é possível garantir que o processo é robusto e pode-se justificar, pela RPP, a não necessidade de revalidar o processo.

Resposta: Próximo slide.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Dúvidas? Consulta Pública - GUIA nº 09/2018

EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTO COMO FERRAMENTA DE QUALIDADE

Determinação da necessidade de revalidação:

Resposta:

- ✓ Sim, a RPP pode confirmar que o processo permanece conforme validado.
- ✓ A frequência da revalidação, se anual, a cada dois anos, etc. e a extensão da revalidação, se parcial ou total, devem ser determinadas com base em uma análise de risco e na revisão periódica de dados do produto, para demonstrar que o processo se mostra capaz de atingir os resultados requeridos consistentemente.
- ✓ Para alguns processos críticos, exemplo, processo de esterilização é mandatório a realização de revalidação periódica pelo menos anualmente, e sempre que tiverem sido realizadas mudanças significativas na carga a ser esterilizada ou no equipamento, para a comprovação de sua eficácia e sua adequabilidade, por meio de testes requeridos. (RDC 17/2010).



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Dúvidas? Consulta Pública - GUIA nº 09/2018

EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTO COMO FERRAMENTA DE QUALIDADE

Determinação da necessidade de revalidação:

- ✓ Se os dados indicarem que o processo ou produto **não é mais capaz** de atingir os resultados requeridos consistentemente, ou se tendências não esperadas estiverem evidentes nos dados, **a necessidade de revalidação imediata deve ser apontada.**

Pergunta:

- ✓ Verificar a criticidade da frase escrita no item onde cita o exemplo, para que uma tendência observada gere uma revalidação imediata.
- ✓ A interpretação da frase para a determinação de “uma revalidação imediata” gera dúvidas. Sugerimos que fosse mencionada alguma correlação, conforme as discussões dos simpósios de Quality by Design (**QbD**) quando são mencionadas as correlações entre QbD, revalidação periódica e RPP.

Resposta: Próximo slide.



Webinar – Guia sobre Revisão Periódica de Produtos - RPP

Dúvidas? Consulta Pública - GUIA nº 09/2018

EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DA REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTO COMO FERRAMENTA DE QUALIDADE

Determinação da necessidade de revalidação:

- ✓ A interpretação da frase para a determinação de “uma revalidação imediata” gera dúvidas. Sugerimos que fosse mencionada alguma correlação, conforme as discussões dos simpósios de Quality by Design (QbD) quando são mencionadas as correlações entre QbD, revalidação periódica e RPP

Resposta:

- ✓ A empresa é responsável por estabelecer a frequência de revalidações, baseada em uma análise de risco criteriosa e análise dos dados utilizados na RPP.



Obrigada!

Erieldes Sousa Silva

GIMED/GGFIS/ANVISA

Liana T. E. Kusano Fonseca

COIME/GIMED/ANVISA/ANVISA

Rodrigo Martins Bretas

COINS/GIMED/ANVISA/ANVISA

